



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 560**

51 Int. Cl.:  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08851253 .8**  
96 Fecha de presentación : **17.11.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2215095**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2010**

54 Título: **Derivados de indolobenzazepina condensados con ciclopropilo para el tratamiento de la hepatitis C.**

30 Prioridad: **21.11.2007 US 989472 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.07.2011**

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**  
**Route 206 and Province Line Road**  
**Princeton, New Jersey 05843-4000, US**

72 Inventor/es: **Bender, John A. y**  
**Yang, Zhong**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 560 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de indolobenzazepina condensados con ciclopropilo para el tratamiento de la hepatitis C

**Antecedentes de la invención**

El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno humano muy importante que infecta a aproximadamente 170 millones de personas en todo el mundo —aproximadamente cinco veces el número infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Una fracción importante de estos individuos infectados por VHC desarrollan una hepatopatía progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52).

El VHC es un virus ARN de cadena positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y de la amplia similitud en la región no traducida 5', el VHC se ha clasificado como un género separado en la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen viriones envueltos que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas por traducción de una sola fase de lectura abierta no interrumpida.

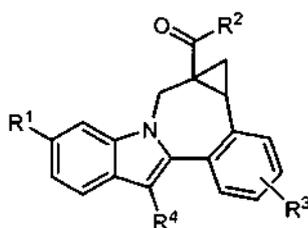
Se encuentra una heterogeneidad considerable dentro de la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos codificada a lo largo del genoma del VHC. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC difieren en su distribución en todo el mundo y la importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC continúa siendo inaprensible a pesar de numerosos estudios del posible efecto de los genotipos sobre la patogénesis y la terapia.

El genoma de ARN monocatenario del VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos, y tiene una sola fase de lectura abierta (ORF) que codifica una sola poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por proteasas virales y celulares para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (también denominada proteasa NS3) y media todas las escisiones posteriores cadena abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B restantes. La proteína NS4A parece servir a múltiples funciones, actuando como cofactor para la proteasa NS3, y contribuyendo posiblemente a la localización en membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La formación de un complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los acontecimientos de procesamiento, aumentando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también presenta actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. La NS5B (también denominada polimerasa del VHC) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC. La proteína NS5B del VHC se describe en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides (Bressanelli; S. y col., Journal of Virology 2002, 3482-3492; y Defrancesco y Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242).

Actualmente, la terapia más eficaz del VHC emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, que conduce a una eficacia sostenida en el 40% de los pacientes (Poynard, T. y col. Lancet 1998, 352, 1426-1432). Resultados clínicos recientes demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa no modificado como monoterapia (Zeuzem, S. y col. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672). Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una fracción importante de los pacientes no tienen una reducción sostenida de la carga viral. Por lo tanto, existe una clara e importante necesidad de desarrollar productos terapéuticos eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

**Descripción de la invención**

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I



I

en la que:

R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> o CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> es una diamina -5,5-, -5,6-, -5,7-, -6,6-, -6,7- o -7,7- espirocíclica unida al carbonilo a través de un nitrógeno y sustituida con 0-3 sustituyentes R<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, hidroxilo, benciloxi o alcoxi;

5 R<sup>4</sup> es cicloalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;

10 R<sup>8</sup> es oxo, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, (cicloalquil)carbonilo, alcóxicarbonilo, amino-carbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, (R<sup>12</sup>)carbonilo, bencilo o benciloxicarbonilo;

R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo;

15 R<sup>11</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino; y

R<sup>12</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; R<sup>6</sup> es alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>3</sup> es metoxi.

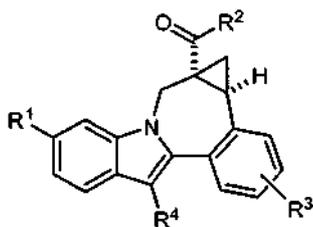
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>4</sup> es ciclohexilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>6</sup> es (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>.

25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la siguiente estereoquímica.



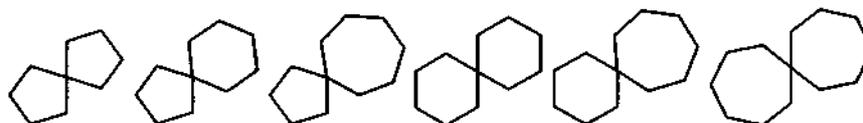
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la siguiente estereoquímica.



30 Cualquier alcance o cualquier variable, incluyendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, puede usarse independientemente del alcance de cualquier otro caso de una variable.

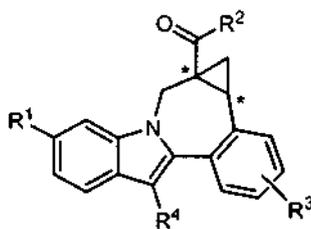
A menos que se especifique otra cosa, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos. "Hidroalquilo," "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos por 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "Haloalquilo" "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de alquilo monohalo-sustituido a alquilo perhalo-sustituido. "Ariilo" incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los términos entre paréntesis y multi-paréntesis pretenden aclarar a los expertos en la materia las relaciones de enlazamiento. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) se refiere a un sustituyente alquilo que está sustituido adicionalmente con el sustituyente R.

Los sistemas de anillos que se muestran a continuación ilustran el tamaño y la naturaleza estructural de los restos diamina -5,5-, -5,6-, -5,7-, -6,6-, -6,7- y -7,7- espirocíclica.



La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Son sales farmacéuticamente aceptables aquellas en las que las contraindicaciones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y, aun así, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden fabricarse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sal aniónicas incluyen acetato, acitrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sal catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (véase, por ejemplo, el siguiente compuesto). La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluyendo enantiómeros y diastereómeros así como mezclas de estereoisómeros tales como racematos. Algunos estereoisómeros pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica. Las mezclas estereoisoméricas de los compuestos e intermedios relacionados pueden separarse en isómeros individuales de acuerdo con procedimientos comúnmente conocidos en la técnica. El uso de cuñas o almohadillas en las representaciones de estructuras moleculares en los siguientes esquemas y tablas sólo pretende indicar la estereoquímica relativa, y no debe interpretarse que implique asignaciones estereoquímicas absolutas.



#### Procedimientos sintéticos

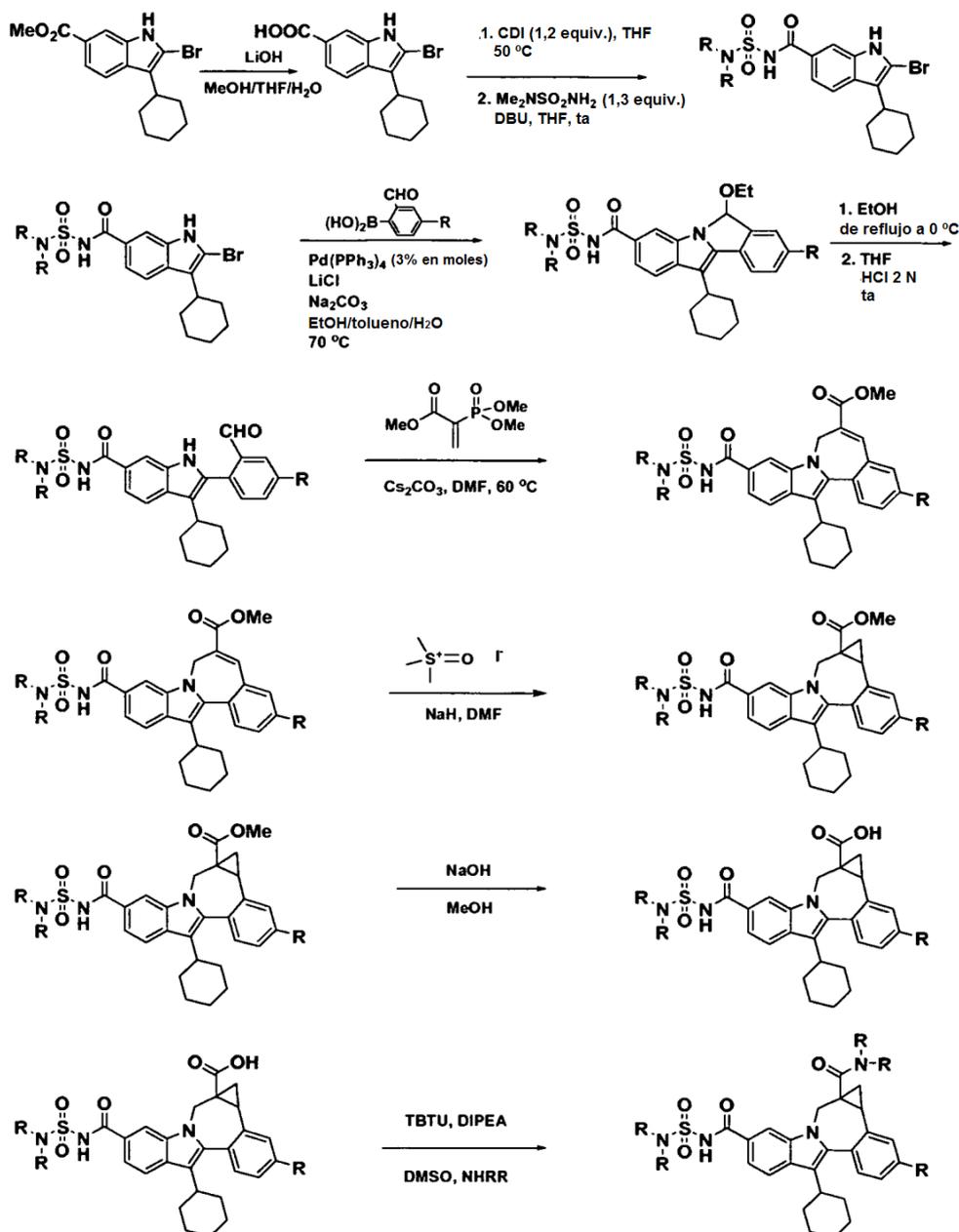
Los compuestos pueden fabricarse por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los que se describen a continuación. Algunos reactivos e intermedios son conocidos en la técnica. Otros reactivos e intermedios pueden fabricarse por procedimientos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes "R" numerados) usadas para describir la síntesis de los compuestos sólo pretenden ilustrar cómo realizar la fabricación y no deben confundirse con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Las abreviaturas usadas dentro de los esquemas generalmente siguen las convenciones usadas en la técnica.

Puede hidrolizarse 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo para dar ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (véase el Esquema 1). Este compuesto puede condensarse con una diversidad de sulfonil ureas, usando, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol junto con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en THF anhidro. Las acil sulfamidas resultantes pueden someterse a reacciones de acoplamiento con una diversidad de ácidos o ésteres 2-formil borónicos, usando, por ejemplo, condiciones de acoplamiento de Suzuki, para proporcionar intermedios de

hemiaminal cíclicos del tipo representado. Estos compuestos pueden convertirse en derivados de indolobenzazepinas por tratamiento con 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo bajo la influencia de carbonato de cesio en DMF a través de reacciones consecutivas de Michael y Homer Emmons.

5 Pueden generarse derivados de éster de ciclopropilo condensado relacionados por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo tratamiento de los ésteres de indolobenzazepina con yoduro de trimetilsulfonio en condiciones fuertemente básicas en DMSO. El resto éster alifático residual en los ciclopropanos condensados resultantes puede hidrolizarse y los productos ácidos pueden condensarse con una diversidad de diaminas alquil-condensadas. Por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etil amina en DMSO pueden dar diamina carboxamidas condensadas con alquilo.

### Esquema 1

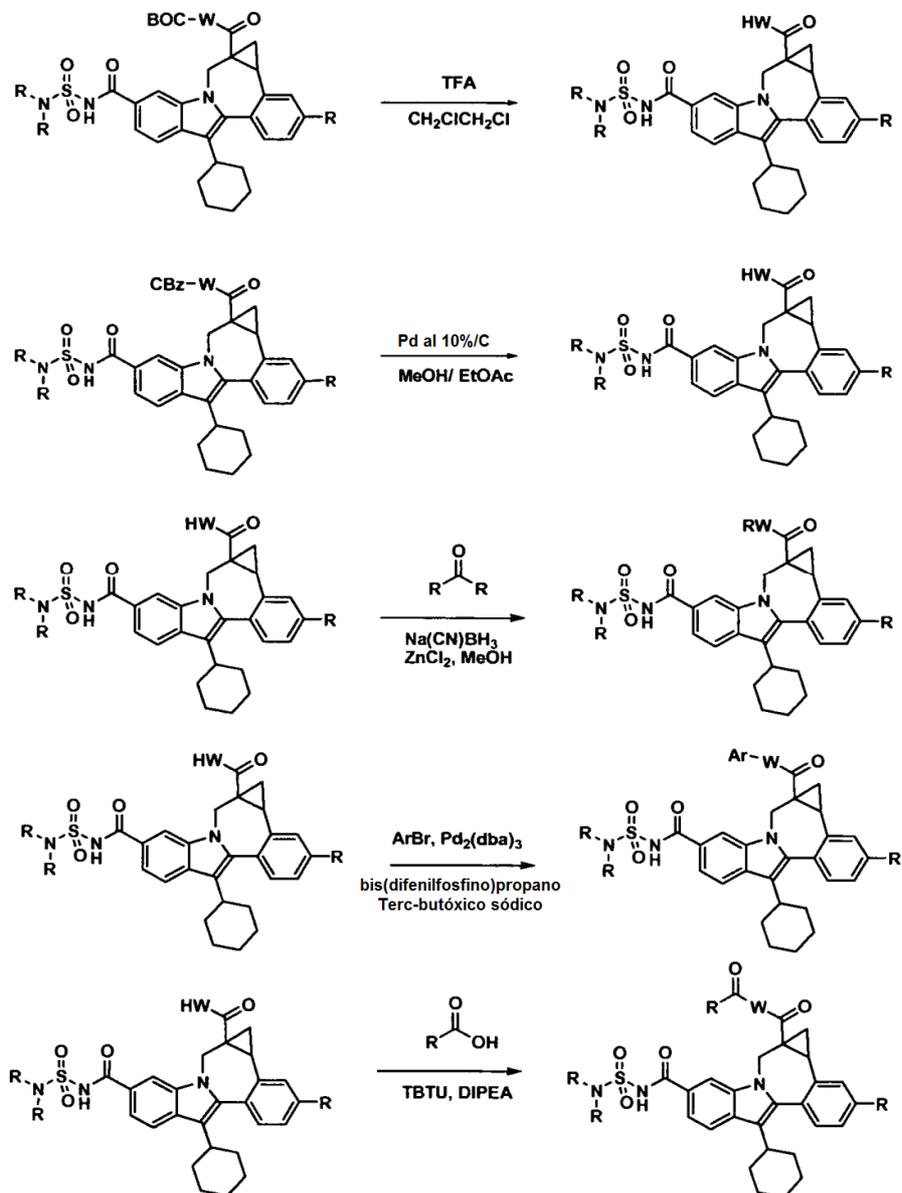


10

Las diaminas N-protégidas también pueden acoplarse con los ácidos de indolobenzazepina intermedios y las diamina carboxamidas resultantes pueden desprotegerse usando procedimientos conocidos en la técnica y derivatizarse usando una diversidad de protocolos sintéticos, algunos ejemplos ilustrativos de los cuales se muestran

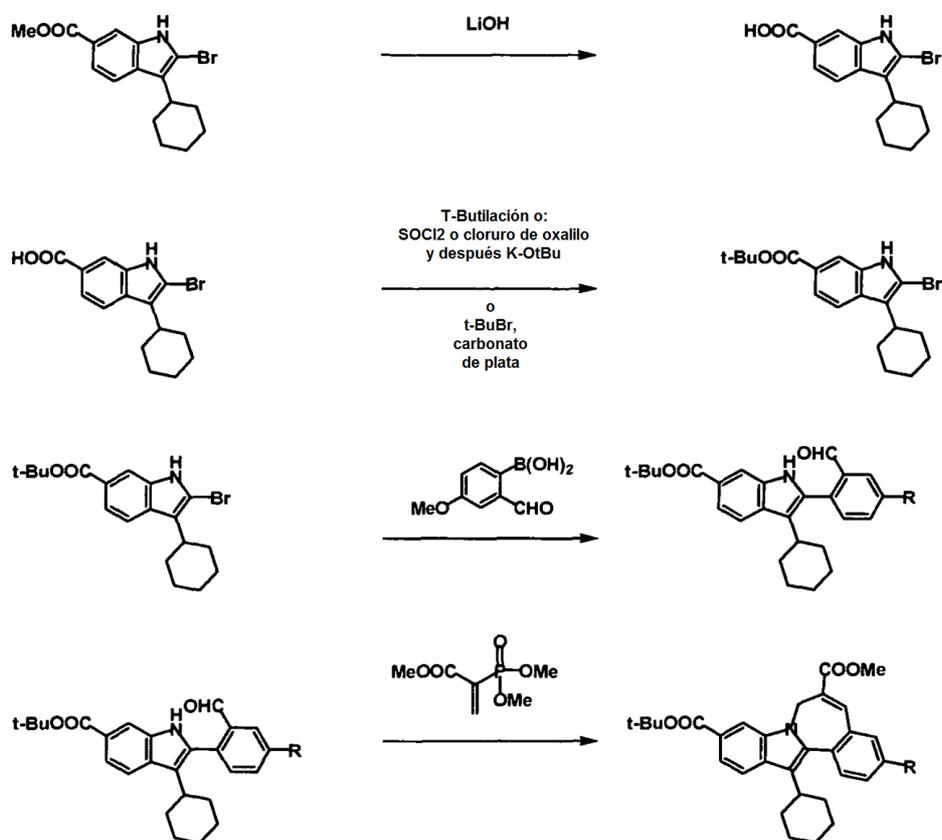
a continuación (véase el Esquema 2).

Esquema 2



Un intermedio útil para la síntesis de algunos compuestos de la invención implica la preparación del éster terc-butílico de indolobenzazepina mostrado en el Esquema 3.

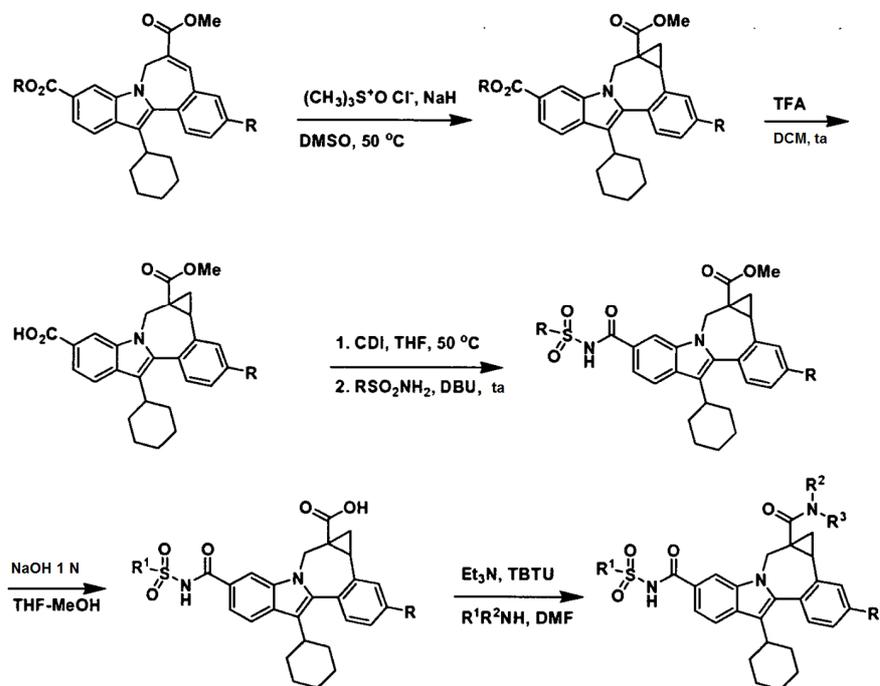
## Esquema 3



5 Esta metodología implica hidrólisis catalizada con una base del éster metílico de indol mostrado, seguido de su reacción con cloruro de tionilo y butóxido potásico terciario, o alquilación con carbonato de plata y bromuros de butilo terciarios. El compuesto resultante puede transformarse usando análogos químicos a los indicados previamente para proporcionar los ésteres de indolobenzazepinas mixtos mostrados anteriormente.

10 Estos intermediarios son útiles en un procedimiento alternativo que puede emplearse para la preparación de diaminas alquil-condensadas con acil-sulfamida y acilsulfonamida, como se muestra en el Esquema 4. La ciclopropanación de un éster t-butílico de indolobenzazepina intermedio y la posterior escisión del grupo éster t-butílico pueden generar el ácido que puede acoplarse con una diversidad de sulfonamidas y sulfonilureas. La hidrólisis posterior proporciona el ácido alifático relacionado, que puede acoplarse con una diversidad de diaminas alquil-condensadas. Por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio y diisopropil etil amina en DMSO pueden dar las diamina carboxamidas condensadas con alquilo.

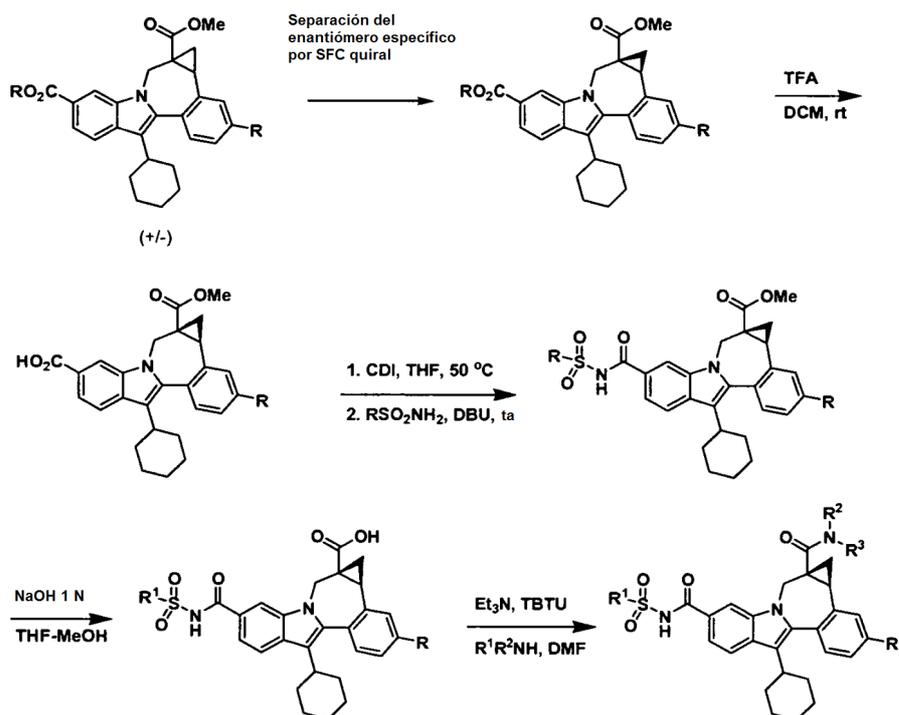
Esquema 4



Algunos ejemplos existen en forma de mezclas estereoisoméricas. La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos. Los procedimientos de fraccionamiento de mezclas estereoisoméricas son bien conocidos en la técnica, e incluyen, pero sin limitación; cromatografía de fluidos supercríticos quiral preparativa (SFC) y cromatografía líquida quiral de alta resolución (HPLC). Un ejemplo que usa esta estrategia se muestra en el esquema 5.

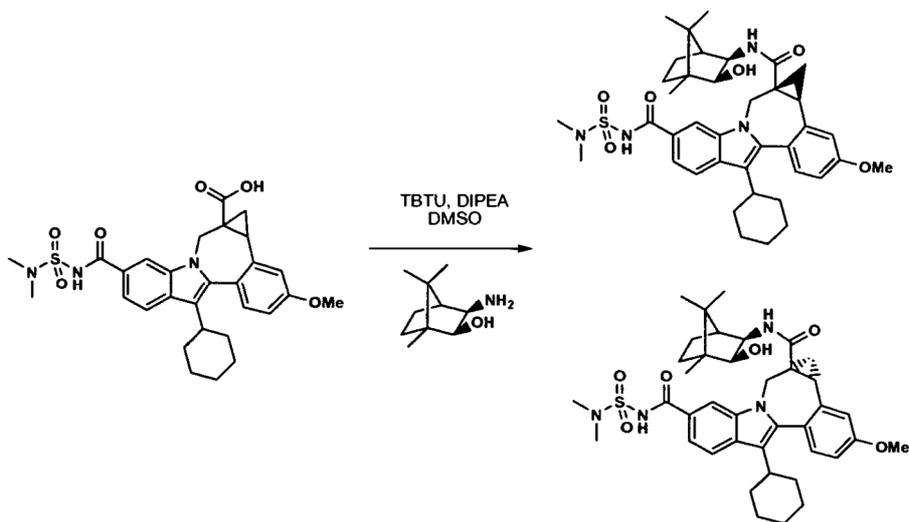
5

Esquema 5



Un procedimiento adicional para lograr dichas separaciones implica la preparación de mezclas de diastereómeros que pueden separarse usando una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica. A continuación se muestra un ejemplo de esta estrategia (Esquema 6).

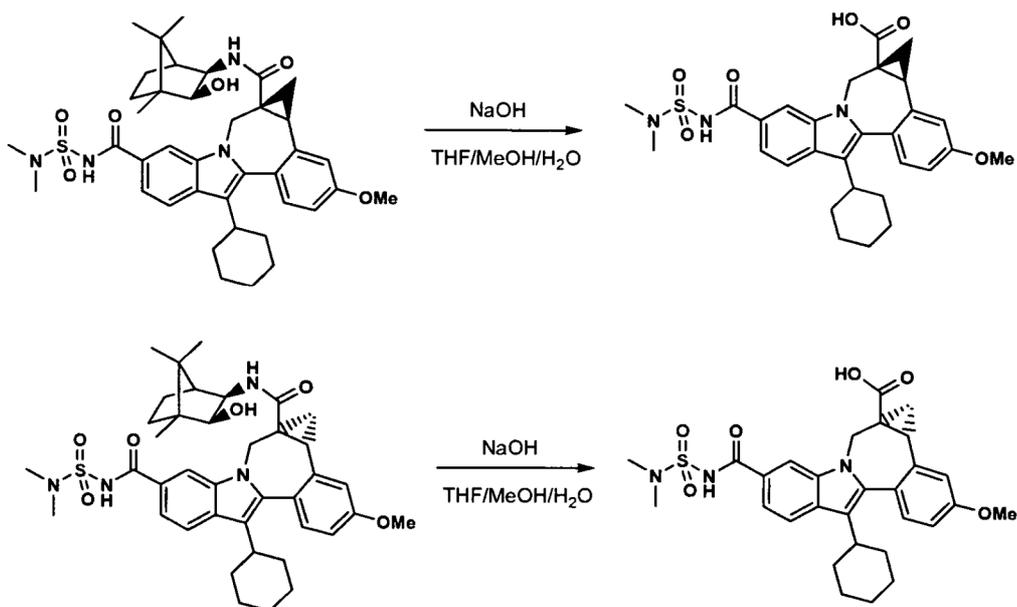
Esquema 6



Diastereómeros separados por HPLC de fase inversa

- 5 Algunas amidas diastereoméricas pueden separarse usando HPLC de fase inversa. Después de la hidrólisis, los ácidos ópticamente activos resultantes pueden acoplarse con derivados de diamina condensados (Esquema 6). Por ejemplo, pueden usarse tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etil amina en DMSO para dar las carboxamidas alquil-condensadas. También pueden usarse otros procedimientos de acoplamiento de amidas ácidas para dar carboxamidas ópticamente activas.

Esquema 6



## Procedimientos biológicos

Los compuestos demostraron actividad contra la NS5B del VHC según se determinó en los ensayos de RdRp de VHC siguientes.

5 *Clonación, expresión y purificación de la RdRp NS5B de VHC.* El ADNc que codifica la proteína NS5B del VHC, genotipo 1b, se clonó en el vector de expresión pET21a. La proteína se expresó con un truncamiento C-terminal de 18 aminoácidos para aumentar la solubilidad. La línea celular competente de *E. coli* BL21 (DE3) se usó para la expresión de la proteína. Los cultivos se dejaron crecer a 37 °C durante ~4 horas hasta que los cultivos alcanzaron una densidad óptica de 2,0 a 600 nm. Los cultivos se enfriaron a 20 °C y se indujeron con IPTG a 1 mM. Se añadió ampicilina recién preparada a una concentración final de 50 µg/ml y las células se cultivaron durante una noche a 20 °C.

10 Los sedimentos celulares (3 l) se lisaron para su purificación para dar 15-24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistía en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, tritón X-100 al 0,5%, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 20%, lisozima 0,5 mg/ml, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, desoxirribonucleasa I 15 µg/ml y comprimidos inhibidores de proteasas Complete TM (Roche). Después de la adición del tampón de lisis, los sedimentos celulares congelados se resuspendieron usando un homogeneizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra, alícuotas del lisado se sonicaron en hielo usando una micropunta unida a un sonicador Branson. El lisado sonificado se centrifugó a 100.000 x g durante 1 h a 4 °C y se filtró a través de una unidad de filtro de 0,2 µm (Coming).

20 La proteína se purificó usando dos etapas de cromatografía secuencial: Heparina sepharose CL-6B y poliU sepharose 4B (Pharmacia). Los tampones de cromatografía eran idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl<sub>2</sub> o inhibidor de proteasas, y la concentración de NaCl del tampón se ajustó de acuerdo con las necesidades para cargar la proteína en la columna. Cada columna se eluyó con un gradiente de NaCl que variaba en longitud de 5-50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima es >90% basándose en el análisis de SDS-PAGE. La enzima se dividió en alícuotas y se almacenó a -80 °C.

25 *Ensayo enzimático de la RdRp NS5B de VHC convencional.* El ensayo de RdRp de VHC genotipo 1b se procesó en un volumen final de 60 µl en placas de 96 pocillos (Corning 3600). El tampón de ensayo está compuesto por Hepes 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, DTT 1 mM, 1,6 U de inhibidor de ARNasa (Promega N2515), BSA 0,01 mg/ml (Sigma B6917) y glicerol al 2%. Todos los compuestos se diluyeron en serie (3 veces) en DMSO y se diluyeron adicionalmente en agua de modo que la concentración final de DMSO en el ensayo era del 2%. La enzima RdRp de VHC genotipo 1b se usó a una concentración final de 28 nM. Se usó un molde poliA a 6 nM y se usó un cebador oligo-dT12 biotinilado a una concentración final de 180 nM. El molde se obtuvo en el mercado (Amersham 27-4110). Se preparó cebador biotinilado por Sigma Genosys. Se usó 3H-UTP a 0,6 µCi (UTP total 0,29 µM). Las reacciones se iniciaron por adición de enzima, se incubaron a 30 °C durante 60 min y se interrumpieron por adición de 25 µl de EDTA 50 mM que contenía perlas SPA (4 µg/µl, Amersham RPNQ 0007). Las placas se leyeron en un Packard Top Count NXT después de >1 h de incubación a temperatura ambiente.

40 *Ensayo enzimático de la RdRp NS5B de VHC modificado.* Se realizó un ensayo enzimático modificado esencialmente como se describe para el ensayo enzimático convencional, excepto por lo siguiente: El cebador oligo dT 12 biotinilado se capturó previamente sobre perlas SPA revestidas con estreptavidina, mezclando el cebador y las perlas en tampón de ensayo e incubándolas a temperatura ambiente durante una hora. Se retiró el cebador no unido después de la centrifugación. Las perlas unidas a cebador se resuspendieron en tampón Hepes 20 mM, pH 7,5, y se usaron en el ensayo a concentraciones finales de cebador 20 nM y perlas 0,67 µg/µl. Orden de adición en el ensayo: se añadió enzima (1,75 nM) a compuesto diluido seguido de la adición de una mezcla de molde (0,36 nM), 3H-UTP (0,6 µCi, 0,29 µM) y perlas unidas a cebador para iniciar la reacción; las concentraciones dadas son finales. Se dejó que las reacciones se desarrollaran durante 4 horas a 30 °C.

45 Se determinaron los valores de CI<sub>50</sub> para los compuestos usando siete diferentes [I]. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon a partir de la inhibición usando la fórmula  $y = A + ((B - A)/(1 + ((C/x)^D)))$ .

50 *Preparación de ensayo FRET.* El ensayo de exploración FRET de VHC se realizó en placas de cultivo celular de 96 pocillos. El péptido FRET (Anaspec, Inc.) (Taliani y col., Anal. Biochem. 1996, 240, 60-67) contiene un donador de fluorescencia, EDANS, próximo a un extremo del péptido, y un aceptor, DABCYL, próximo al otro extremo. La fluorescencia del péptido se extingue por transferencia de energía de resonancia intermolecular (RET) entre el donador y el aceptor, pero como la proteasa NS3 escinde el péptido, los productos se liberan de la extinción por RET y la fluorescencia del donador se hace evidente. El reactivo de ensayo se realizó de la forma siguiente: reactivo de lisis de cultivo celular de Luciferasa celular 5X de Promega (#E153A) diluido a 1X con dH<sub>2</sub>O, NaCl añadido a 150 mM final, el péptido FRET diluido a 20 µM final a partir de una solución madre 2 mM.

55 Para preparar las placas, se trataron con tripsina células con replicón de VHC con o sin un gen indicador de luciferasa de Renilla, y se sembraron en una placa de 96 pocillos con compuestos de ensayo valorados añadidos en las columnas 3 a 12; las columnas 1 y 2 contenían un compuesto de control (inhibidor de control de VHC) y la fila de la parte inferior contenía células con DMSO solamente. Después, las células se pusieron en un incubador de CO<sub>2</sub> a

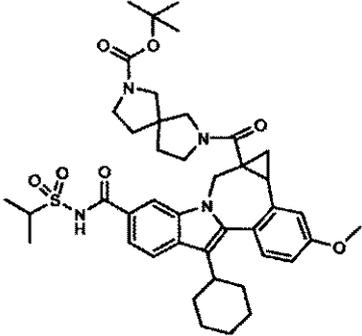
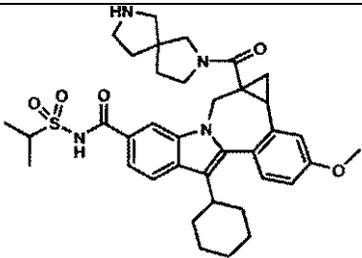
37 °C.

5 *Ensayos.* Después de la adición de los compuestos de ensayo descritos anteriormente (Preparación de Ensayo FRET), a diversos tiempos la placa se retiró y se añadió solución de azul Alamar (Trek Diagnostics, #00-100) para medir la toxicidad celular. Después de la lectura en un instrumento Cytoflour 4000 (PE Biosystems), las placas se aclararon con PBS, y después se usaron para un ensayo de FRET por adición de 30 ul del reactivo de ensayo de péptido FRET descrito anteriormente (Preparación de Ensayo FRET) por pocillo. Después, la placa se puso en el instrumento Cytoflour 4000 que se había ajustado a excitación 340/emisión 490, modo automático durante hasta 20 ciclos, y la placa se leyó en un modo cinético. Típicamente, la señal respecto a la interferencia usando un análisis de punto final después de las lecturas era de al menos tres veces. Como alternativa, después de la lectura con azul Alamar, las placas se aclararon con PBS, después se usaron para el ensayo de luciferasa usando el sistema de ensayo de luciferasa Dual-Glo de Promega o el ensayo de sustrato celular EnduRen Live de Promega.

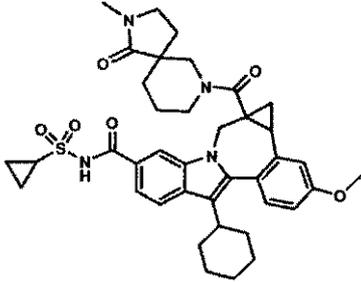
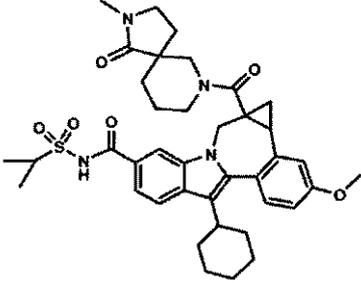
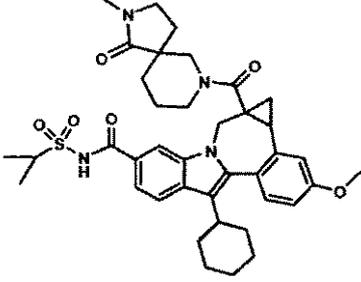
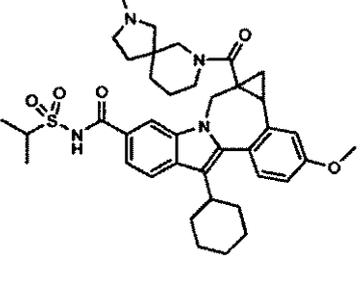
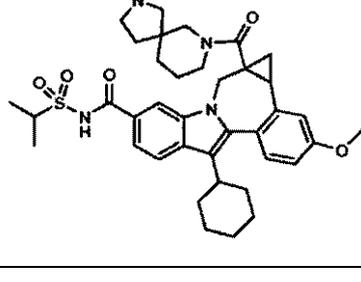
15 El análisis de compuestos se realizó por cuantificación de la inhibición de replicón de VHC relativa y los valores de citotoxicidad relativos. Para calcular los valores de citotoxicidad, el promedio de las señales de fluorescencia de azul Alamar de los pocillos de control se fijó como 100% no tóxico. Las señales individuales en cada uno de los pocillos de ensayo de compuesto se dividieron después por el promedio de la señal de control y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de citotoxicidad. Para calcular los valores de inhibición de replicón de VHC, se obtuvo un valor de fondo promedio de los dos pocillos que contenían la mayor cantidad de inhibidor de control de VHC al final del periodo de ensayo. Estos números eran similares a los obtenidos a partir de células Huh-7 sin tratamiento previo. Los números del fondo se restaron después de la señal promedio obtenida a partir de los pocillos de control, y este número se usó como 100% de actividad. Las señales individuales en cada uno de los pocillos de ensayo de compuesto se dividieron después por los valores de control promedio después de restar el fondo, y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de actividad. Los valores de CE<sub>50</sub> se calcularon como la concentración que causaba una reducción del 50% en la actividad luciferasa o FRET. Los dos números generados para la placa de compuesto, el porcentaje de citotoxicidad y el porcentaje de actividad se usaron para determinar los compuestos de interés para un análisis adicional.

Los datos representativos para los compuestos se describen en la Tabla 1.

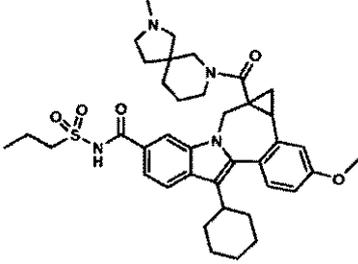
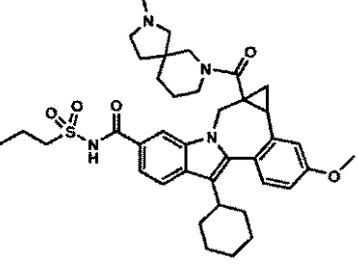
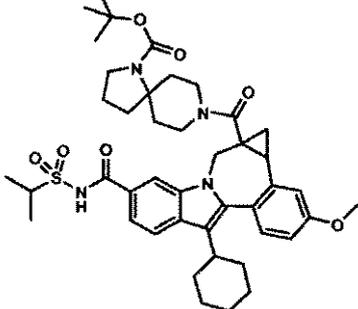
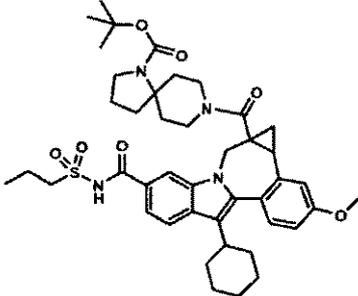
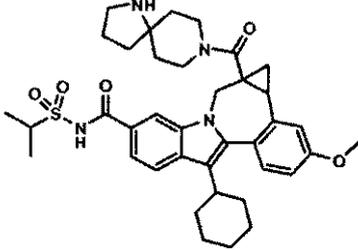
Tabla 1

Estructura	CI <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B

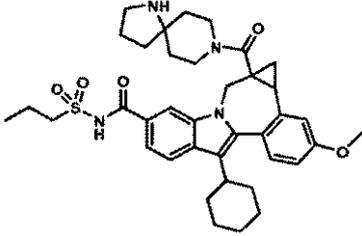
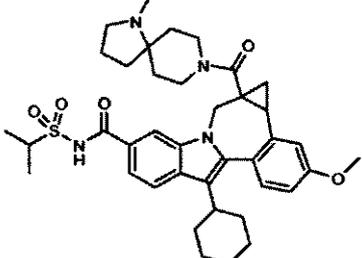
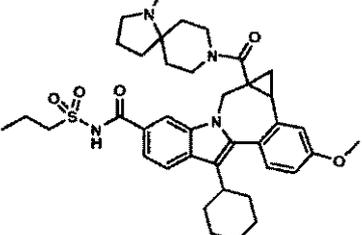
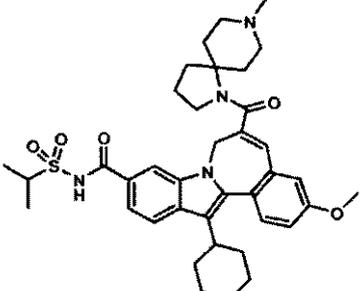
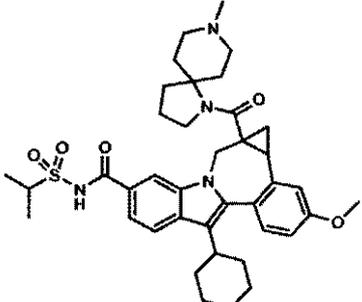
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

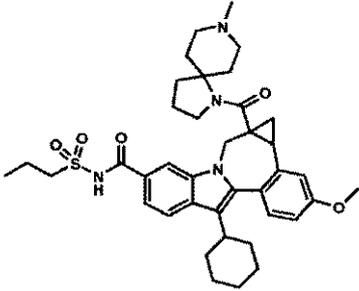
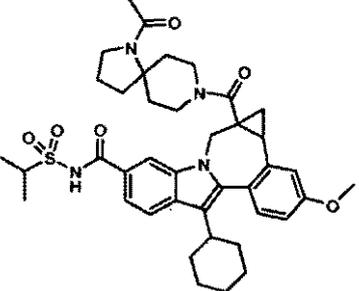
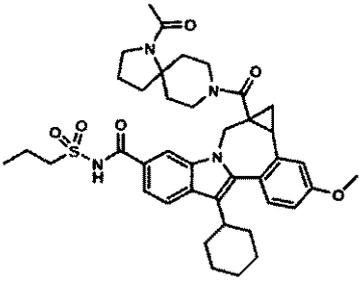
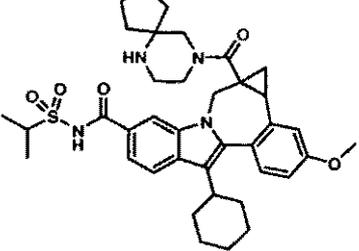
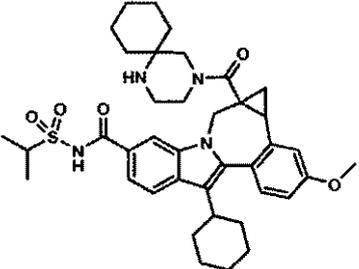
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

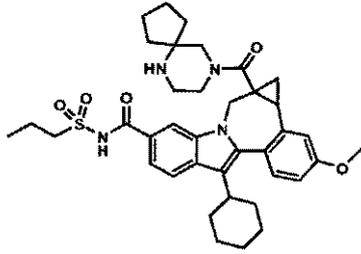
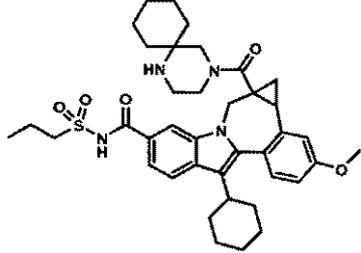
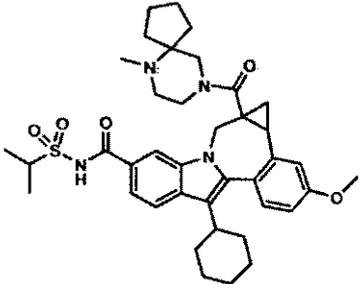
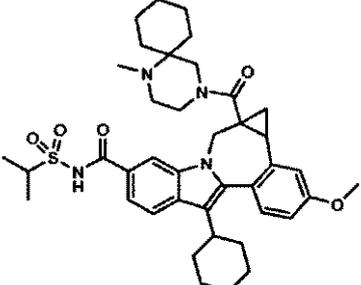
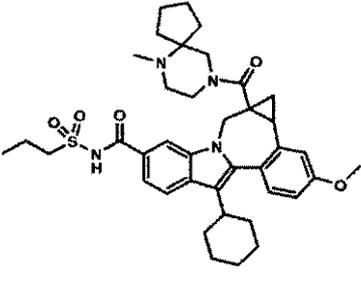
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

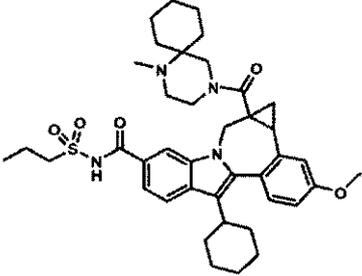
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
		
<p>A &gt; 0,5 μM; B 0,00458 μM - 0,5 μM; C &lt; 0,02 μM pero no se determinó un valor exacto; D &gt; 0,04 μM pero no se determinó un valor exacto; D &lt; 0,07 μM pero no se determinó un valor exacto; los valores de Cl<sub>50</sub> se determinaron usando el protocolo de preincubación. Los valores de CE<sub>50</sub> se determinaron usando el ensayo FRET.</p>		

#### Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

- Los compuestos demuestran actividad contra la NS5B del VHC y pueden ser útiles en el tratamiento del VHC y de una infección por VHC. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otro aspecto de la invención es una composición que comprende además un compuesto que tiene actividad anti-VHC.
- Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón. Otro aspecto de la invención es en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.
- Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina. Otro aspecto de la invención es en el que la ciclosporina es ciclosporina A.
- Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona del grupo que consiste en interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que aumenta el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
- Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A de VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.
- Otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, un interferón y ribavirina.
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de inhibición de la función del replicón de VHC, que comprende poner en contacto el replicón de VHC con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de inhibición de la función de la proteína NS5B de VHC, que comprende poner en contacto la proteína NS5B de VHC con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función del replicón de VHC. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función de la proteína NS5B de VHC.
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con (antes de, después de o

simultáneamente) otro compuesto que tiene actividad anti-VHC.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón.

5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I), para su uso en el procedimiento en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I), para su uso en el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I), para su uso en el procedimiento en el que la ciclosporina es ciclosporina A.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I), para su uso en el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que aumenta el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I), para su uso en el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada del grupo que consiste en metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A de VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I), para su uso en el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana en el ciclo vital del VHC distinta de la proteína NS5B de VHC.

25 La expresión "terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de agente necesario para proporcionar un beneficio significativo para el paciente, como se entiende por los especialistas en el campo de la hepatitis y de la infección por VHC.

El término "paciente" se refiere a una persona infectada con el virus VHC y adecuada para terapia, como se entiende por los especialistas en el campo de la hepatitis y de la infección por VHC.

30 Los términos "tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VHC" y términos relacionados se usan como se entienden por los especialistas en el campo de la hepatitis y de la infección por VHC.

Los compuestos de la presente invención se proporcionan generalmente como composiciones farmacéuticas compuestas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que es necesaria para proporcionar un beneficio significativo para el paciente. Son vehículos farmacéuticamente aceptables los vehículos conocidos convencionalmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones incluyen todas las formas líquidas y sólidas comunes incluyendo cápsulas, comprimidos, grageas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación comunes, y se usan generalmente para las composiciones excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes).

40 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren composiciones que proporcionen de aproximadamente 1 a 1000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son de 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar a agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, esto es de 0,25-1000 mg/unidad.

45 Las composiciones líquidas están habitualmente en intervalos de unidades de dosificación. En general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son de 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. En general, estarán presentes otros agentes en un intervalo unitario similar a agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, esto es de 1-100 mg/ml.

50 La invención incluye todos los modos de administración convencionales; se prefieren procedimientos orales y parenterales. En general, el régimen de dosificación será similar a otros agentes usados clínicamente. Típicamente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, es necesario más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando su buen juicio médico.

La invención también incluye procedimientos en los que el compuesto se administra en terapia de combinación. Es

5

decir, el compuesto puede usarse junto con, pero de forma separada a, otros agentes útiles en el tratamiento de la hepatitis y la infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto se administrará en general en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día junto con otros agentes. Los otros agentes estarán generalmente en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando el buen juicio médico.

Algunos ejemplos de compuestos adecuados para composiciones y procedimientos se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2

Nombre Comercial	Tipo de Inhibidor o Diana	Compañía de Origen
Omega IFN	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	Inhibidor de serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ribavirin	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
CellCept	Inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Wellferon	IFN- $\alpha$ 1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Albúferon- $\alpha$	albúmina IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirin	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN 6556	inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA Inc., San Diego, CA
IP-501	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- $\gamma$	InterMune Inc., CA, Brisbane Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceutical Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	Inhibidor de la RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/inmunomodulador	Maxim Pharmaceutical Inc., San Diego, CA
Ceplene	inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	Inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intron A y Zadaxin	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-timosina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirin	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidine	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intron A	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirin	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/Ribavirin	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

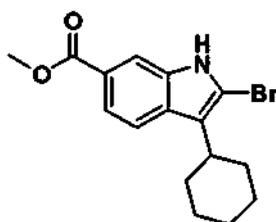
(cont.)

Nombre Comercial	Tipo de Inhibidor o Diana	Compañía de Origen
Zadazim	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceutical Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Ginebra, Suiza
IFN- $\beta$ y EMZ701	IFN- $\beta$ y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Batabulin (T67)	Inhibidor de $\beta$ -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
Merimepodib (VX-497)	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Inhibidor de serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly y Co Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL Inc., Plantation,
XTL-6865 (XTL-002)	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	Inhibidor de replicasa NS5B	Wyeth/Viropharma
NM-283	Inhibidor de replicasa NS5B	Idenix/Novartis
GL59728	Inhibidor de replicasa NS5B	Gene Labs/Novartis
GL-60667	Inhibidor de replicasa NS5B	Gene Labs/Novartis
2'C MeA	Inhibidor de replicasa NS5B	Gilead
PSI 6130	Inhibidor de replicasa NS5B	Roche
R1626	Inhibidor de replicasa NS5B	Roche
SCH 503034	inhibidor de serina proteasa	Schering Plough
NIM811	Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Suvus	Azul de metileno	Bioenvision
Multiferon	IFN de acción prolongada	Viragen/Valentis
Actilon (CPG10101)	Agonista de TLR9	Coley
Interferón- $\beta$	Interferón- $\beta$ -1a	Serono
Zadaxin	Inmunomodulador	SciClone
Compuestos y sales de pirazolopirimidina del documento WO-2005047288, 26 de mayo de 2005	Inhibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
2'C metil adenosina	Inhibidor de replicasa NS5B	Merck
GS-9132 (ACH-806)	Inhibidor de VHC	Achillion/Gilead

### Descripción de realizaciones específicas

- 5 A menos que se especifique en contra, los datos de CLEM analíticos sobre los siguientes intermedios y ejemplos se adquirieron usando las siguientes columnas y condiciones. Tiempo de parada: Tiempo de gradiente + 1 minuto; Conc. de partida: 0% de B a menos que se indique otra cosa; Eluyente A: CH<sub>3</sub>CN al 5%/H<sub>2</sub>O al 95% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN al 95%/H<sub>2</sub>O al 5% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Columna A: Phenomenex 10  $\mu$  4,6 x 50 mm C18; Columna B: Phenomenex C18 10  $\mu$  3,0 x 50 mm; Columna C: Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10  $\mu$ ; Columna D: Phenomenex Lina C18 5  $\mu$  3,0 x 50 mm; Columna E: Phenomenex 5  $\mu$  4,6 x 50 mm C18.

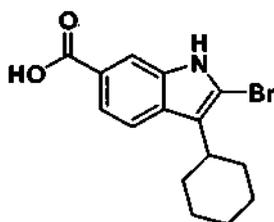
Intermedio 1



- 15 *Ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-, éster metílico.* Se añadió en porciones (durante 10 min) tribromuro de piridinio recién recristalizado (recristalización en AcOH caliente (5 ml por 1 g), aclarado con AcOH frío

y secado a alto vacío sobre KOH) a una solución en agitación de 3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (60 g, 233 mmol) (preparada usando procedimientos descritos en el documento WO2004/065367) en CHCl<sub>3</sub>/THF (1:1, 1,25 l) a 2 °C. La solución de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2,5 h y se lavó con NaHSO<sub>3</sub> ac. sat. (1 l), HCl 1 N (1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El aceite de color rojo resultante se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se concentró. El sólido de color rosa resultante se disolvió en Et<sub>2</sub>O (200 ml), se trató con hexanos (300 ml) y se concentró parcialmente. Los sólidos se recogieron por filtración y se aclararon con hexanos. Las aguas madre se concentraron a sequedad y el procedimiento se repitió. Los sólidos se combinaron, produciendo ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-, éster metílico (64 g, 190 mmol, 82%) en forma de un sólido mullido de color rosa, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,4,8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,82 (tt, J = 3,7, 11,7 Hz, 1H), 1,98 - 1,72 (m, 7H), 1,50 - 1,27 (m, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,2, 135,6, 130,2, 123,1, 120,8, 120,3, 118,7, 112,8, 110,7, 52,1, 37,0, 32,2(2), 27,0(2), 26,1. CLEM: m/e 334 (M-H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,34 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 2

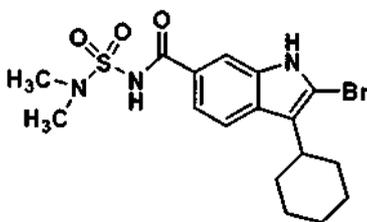


15 *Ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexilo.* Una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (20 g, 60 mmol) y LiOH (3,8 g, 160 mmol) en MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (1:1:1, 300 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/H<sub>2</sub>O, se neutralizó con HCl 1 M (~160 ml), se diluyó con H<sub>2</sub>O (250 ml) y se agitó durante 1 h a ta. Los precipitados se recogieron por filtración, se aclararon con H<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil- (cuant.) que se usó sin purificación adicional.

20 A continuación se describe un procedimiento alternativo que puede usarse para proporcionar ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-:

Una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (117 g, 349 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (26,4 g, 629 mmol) en MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (1:1:1, 1,8 l) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/H<sub>2</sub>O a ~2 °C, se neutralizó con HCl 1 M (~650 ml) (añadido a tal velocidad que la temperatura no superó 5 °C), se diluyó con H<sub>2</sub>O (1 l) y se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente. Los precipitados se recogieron por filtración, se aclararon con H<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo el solvato mono THF de ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil- (135,5 g, 345 mmol, 99%) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,01 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 1,98 - 1,72 (m, 11H), 1,50 - 1,24 (m, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,7, 135,5, 130,7, 122,3, 120,9(2), 118,8, 113,3, 111,1, 67,9(2), 37,0, 32,2(2), 27,0(2), 26,1, 25,5(2). CLEM: m/e 320 (M-H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 2,21 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 3



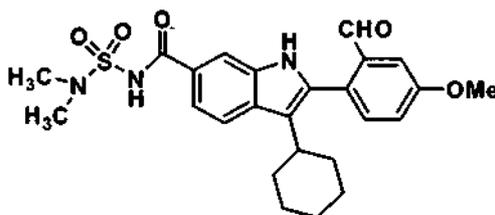
35 *1H-Indol-6-carboxamida, 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-.* Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,17 g, 7,2 mmol) a una solución agitada de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (2,03 g, 6,3 mmol) en THF (6 ml) a 22 °C. El desprendimiento de CO<sub>2</sub> fue instantáneo y, cuando se ralentizó, la solución se calentó a 50 °C durante 1 h y después se enfrió a 22 °C. Se añadió N,N-dimetilsulfamida (0,94 g, 7,56 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de DBU (1,34 g, 8,8 mmol) en THF (4 ml). La agitación se continuó durante 24 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl diluido. La fase de acetato de etilo se lavó con agua seguido de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El extracto se concentró a sequedad, dejando el producto del título en forma de una espuma desmenuzable de color amarillo pálido, (2,0 g, 74%, pureza >90%, estimada a partir de RMN). RMN <sup>1</sup>H

(300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,28 - 1,49 (m, 3 H) 1,59 - 2,04 (m, 7 H) 2,74 - 2,82 (m, 1 H) 2,88 (s, 6 H) 7,57 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 11,71 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H).

A continuación se describe un procedimiento alternativo para la preparación de 1H-indol-6-carboxamida, 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-.

5 A un matraz de fondo redondo, de cuatro bocas y de 1 l equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura, una entrada de N<sub>2</sub> y un condensador, en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadieron ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (102,0 g, 0,259 mol) y THF seco (300 ml). Después de agitar durante 10 min, se añadió en porciones CDI (50,3 g, 0,31 mol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a 30 °C, se añadió en una porción *N,N* dimetilaminosulfonamida (41,7 g, 0,336 mol) seguido de la adición gota a gota de DBU (54,1 ml, 0,362 mol) durante un periodo de 1 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N (1: 1,2 l). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,5 l) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró y se concentró al vacío, dando el producto en bruto (111,0 g). El producto en bruto se suspendió en EtOAc (400 ml) a 60 °C. A la suspensión se le añadió lentamente heptano (2 l). La suspensión resultante se agitó y se enfrió a 0 °C. Después, se filtró. La torta de filtro se aclaró con una pequeña cantidad de heptano y se secó al aire al vacío durante 2 días. El producto se recogió en forma de un sólido de color blanco (92,0 g, 83%). RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 300 MHz)  $\delta$  7,89 (s, H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4 y 1,8 Hz, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,73-2,95 (m, 1H), 1,81-2,05 (m, 8H), 1,39-1,50 (m, 2H); m/z 429 (M +H)<sup>+</sup>.

20 Intermedio 4

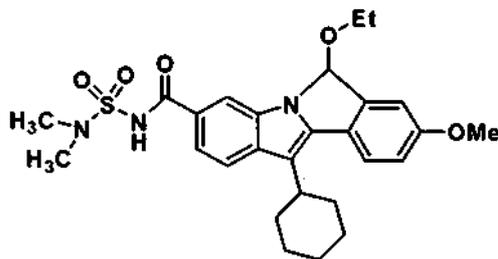


25 *1H-Indol-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-*. Una mezcla de la 2-Bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1H-indol-6-carboxamida (4,28 g, 0,01 mol), ácido 4-metoxi-2-formilfenilborónico (2,7 g, 0,015 mol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (41 mg, 0,0001 mol), acetato de paladio (11,2 mg) y finalmente carbonato potásico molido (4,24 g, 0,02 mol) en tolueno (30 ml) se agitó a la temperatura de reflujo y en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min, momento en el que el análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y después se acidificó con un exceso de HCl diluido. Después, la fase de acetato de etilo se recogió y se lavó con HCl diluido, agua y salmuera. Después, la solución orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró, dando una goma. La goma se diluyó con hexanos (250 ml) y acetato de etilo (25 ml) y la mezcla se agitó durante 20 h a 22 °C, tiempo durante el cual el producto se transformó en un sólido granular de color amarillo brillante (4,8 g) que se usó directamente sin purificación adicional.

A continuación se proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de 1H-indol-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino) sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-:

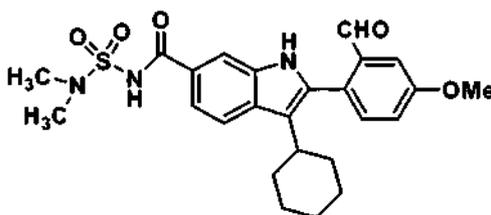
35 A una solución suspendida de 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-indol-6-carboxamida (54,0 g, 126 mmol), ácido 4-metoxi-2-formilfenilborónico (29,5 g, 164 mmol) y LiCl (13,3 g, 315 mmol) en EtOH/tolueno (1:1, 1 l) se le añadió una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,1 g, 379 mmol) en agua (380 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,3 g, 10,0 mmol). La solución de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 70 °C (control interno) durante una noche y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc (l) y EtOH (100 ml), se lavó cuidadosamente con HCl acuoso 1 N (1 l) y salmuera (500 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Los sólidos residuales se agitaron con Et<sub>2</sub>O (600 ml) durante 1 h y se recogieron por filtración, produciendo 1H-indol-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)- (52,8 g, 109 mmol, 87%) en forma de un polvo de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  11,66 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,4, 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,00 - 1,74 (m, 7H), 1,60 - 1,38 (m, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165,7, 158,8, 147,2, 139,1, 134,3, 132,0, 123,4, 122,0, 119,2, 118,2, 114,8, 112,3, 110,4, 109,8, 79,6, 45,9, 37,2(2), 34,7, 32,0(2), 25,9(2), 24,9. CLEM: m/e 482 (M-H)<sup>-</sup>, tiempo de ret. 2,56 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 5



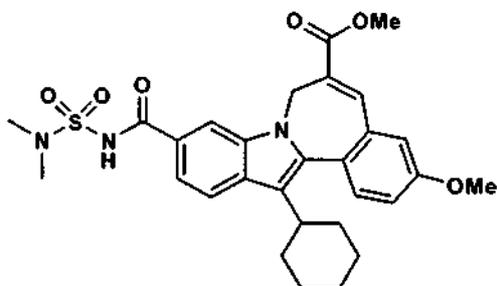
- 5 *6H-Isoindolo[2,1-a]indol-3-carboxamida, 11-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-etoxi-8-metoxi-*. Un matraz de fondo redondo, de cuatro bocas y de 5 l equipado con un controlador de temperatura, un condensador, una entrada de N<sub>2</sub> y un agitador mecánico, se cargó con tolueno (900 ml), EtOH (900 ml), 2-bromo-3-ciclohexil-*N,N*-dimetilsulfamoil)-1*H*-indol-6-carboxamida (90 g, 0,21 mol), ácido 2-formil-4-metoxifenilborónico (49,2 g, 0,273 mol) y LiCl (22,1 g, 0,525 mol). La solución resultante se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 15 min. Se añadió una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66,8 g, 0,63 mol) en H<sub>2</sub>O (675 ml) y la mezcla de reacción se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 10 min más. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,0 g, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 20 h. Después de enfriar a 35
- 10 °C, se añadió lentamente una solución de HCl 1 N (1,5 l). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación de 6 l y se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 l), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un sólido de color amarillo, que se trituró con EtOAc al 20% en hexano (450 ml, de 50 °C a 0 °C), dando 3-ciclohexil-*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1*H*-indol-6-carboxamida (65,9 g) en forma de un sólido de color amarillo. Pureza de HPLC, 98%.
- 15 Las aguas madre de la trituración se concentraron al vacío. El residuo se calentó a reflujo con EtOH (50 ml) durante 3 h. Después, la solución se enfrió a 0 °C. Los precipitados se filtraron y se lavaron con TBME frío (5 °C) (20 ml). La torta de filtro se secó al aire al vacío, dando una cantidad adicional del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16,0 g). Pureza de HPLC, 99%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4 y 1,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4 y 2,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,92-3,13 (m, 3H), 1,85-1,93 (m, 7 H), 1,40-1,42 (m, 3H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H). m/z 512 (M + H)<sup>+</sup>.
- 20

## Intermedio 6



- 25 *1H-indol-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-*. Se disolvió 11-ciclohexil-*N,N*-dimetilsulfamoil)-6-etoxi-8-metoxi-6*H*-isoindolo[2,1-a]indol-3-carboxamida en THF (75 ml). A la solución se le añadió una solución de HCl 2 N (300 ml). La mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de N<sub>2</sub> a ta durante 16 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con TBME frío (2 x 30 ml) y la torta de filtro se secó al aire al vacío durante una noche, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Pureza de HPLC, 99%.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 11,65 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz, 1H), 7,17=7,20 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,5 y 1,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,14-3,18 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 1,75-1,99 (m, 7H), 1,48-1,60 (m, 3H); m/z 484 (M + H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 7

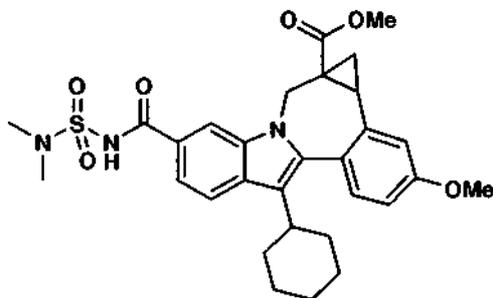


5 **Ácido** 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-3-metoxi-, éster metílico. Una mezcla de la 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida (4,8 g, 0,01 mol), 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (9,7 g, 0,02 mol) y carbonato de cesio (7,1 g, 0,02 mol) en DMF (28 ml) se agitó durante 20 h a una temperatura del baño de aceite de 55 °C. La mezcla se vertió en hielo-agua y se acidificó con HCl diluido, precipitando el producto en bruto. El sólido se recogió, se secó y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> (110 g) usando una solución de acetato de etilo y cloruro de metileno (1:10) que contenía ácido acético al 2%. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,9 g, rendimiento del 71%). EM: 552 (M=H+).

A continuación se proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-3-metoxi-, éster metílico.

15 Una solución de 11-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-6-hidroxi-8-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol-3-carboxamida (hemiaminal cíclico) (63,0 g, 130 mmol), 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (60 g, 261 mmol) y carbonato de cesio (106 g, 326 mmol) en DMF (400 ml) se calentó a 60 °C (baño de temperatura) durante 4,5 h. Se añadieron más cantidad de 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (15 g, 65 mmol) y carbonato de cesio (21,2 g, 65 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante una noche y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción en agitación se diluyó con H<sub>2</sub>O (1 l), se neutralizó lentamente con HCl acuoso 1 N (800 ml), se agitó durante 3 h y después los precipitados se recogieron por filtración. Los sólidos se trituraron con Et<sub>2</sub>O (800 ml) y se secaron, produciendo ácido metil-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-3-metoxi-, éster metílico (70,2 g, 127 mmol, 98%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,51 (m, 1H), 4,29 - 4,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,11- 1,12 (m, 10H). CLEM: m/e 550 (M-H)-, tiempo de ret. 3,21 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 8



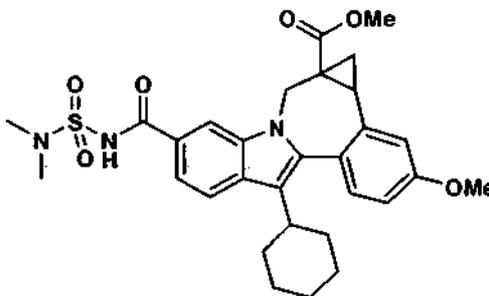
30 **Ácido** cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico-, (+/-)-. Se añadió DMSO (5 ml) a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (199 mg, 0,906 mmol) y NaH (38 mg en una dispersión al 60% en aceite, 0,953 mmol) en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h. Después, se añadió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-3-(metoxi)-, éster metílico (125 mg, 0,227 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y después a 50 °C durante 3 h más. Después, la reacción se interrumpió con agua y se acidificó con una solución 1 N de HCl. Después, precipitó el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro que se recogió por filtración y se secó al

aire, (106 mg, rendimiento del 83%). Después, se purificaron 6 mg de este material por HPLC prep, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,8 mg). EM m/z 566 (MH<sup>+</sup>). Tiempo de retención: 3,850 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,28 (m, 0,36 H) 1,19 - 2,20 (m, 11,64 H) 2,70 - 3,02 (m, 2 H) 3,03 (s, 2,16 H) 3,05 (s, 3,84 H) 3,49 (d, J = 15,26 Hz, 0,64 H) 3,54 (s, 1,92 H) 3,83 (s, 1,08 H) 3,91 (s, 3 H) 4,08 (d, J = 15,26 Hz, 0,36 H) 5,29 (d, J = 15,26 Hz, 0,36 H) 5,50 (d, J = 14,95 Hz, 0,64 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 7,16 (d, J = 2,44 Hz, 0,36 H) 7,23 (d, J = 2,44 Hz, 0,64 H) 7,30 (d, J = 8,55 Hz, 0,64 H) 7,34 (d, J = 8,55 Hz, 0,36 H) 7,56 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,64 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,36 H) 7,88 (d, J = 8,55 Hz, 0,64 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,36 H) 8,12 (s, 0,36 H) 8,33 (d, J = 1,53 Hz, 0,64 H).

A continuación se proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos del título.

- 10 En un matraz de fondo redondo, de 1 l, de cuatro bocas, secado a la llama, equipado con un agitador mecánico, entrada de N<sub>2</sub> y un termómetro, en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se cargaron hidruro sódico (95%) (3,09 g, 129,2 mmol) y DMF seca (200 ml). Con agitación vigorosa, se añadió en porciones yoduro de trimetilsulfoxonio (32,5 g, 147,3 mmol), tiempo durante el cual la temperatura aumentó hasta 30 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió rápidamente una solución de ácido 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-3-(metoxi)-, éster metílico (33,8 g, 61,3 mmol) en DMF seca (70 ml). La mezcla de reacción se agitó por debajo de 30 °C durante 30 min y después se vertió en porciones en una solución enfriada con hielo de HCl 1 N (130 ml) en H<sub>2</sub>O (2 l). Después de la suspensión resultante se agitó mecánicamente durante 1 h, los precipitados se filtraron y la torta de filtro se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml). La torta de filtro se repartió entre EtOAc y 0,5 N HCl (1:1, 4 l). La fase orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y la solución se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (300 g en hexano) y se aclaró con EtOAc al 50% en hexano (5 l). El filtrado se concentró al vacío, dando un sólido de color ligeramente amarillo que se trituroó con EtOAc al 10% en TBME (220 ml) de 50 °C a 0 °C, dando ácido
- 15 *cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico*, *8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-*, éster metílico, (+/-)- en forma de un sólido de color blanco (26,1 g, rendimiento del 75%). Pureza de HPLC, 100%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 11,61 (s, 1H), 8,47 (s, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 5,43 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,22 (d, J = 15 Hz, 0,5H), 4,04 (dd, J = 15,4 y 6,6 Hz, 0,5H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,08-3,47 (m, 0,5H), 3,29 (s, 3H), 2,73-2,92 (m, 8H), 1,11-1,99 (m, 10,5H), 0,20 (m, 0,5H); m/z 566 (M + H)<sup>+</sup>.
- 25

Intermedio 9



- 30 *Ácido* *cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico*, *8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-*, éster metílico, (-/-). Una muestra de ácido (+/-)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, *8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-*, éster metílico, se disolvió en EtOH/CH<sub>3</sub>CN 1/1 + DEA al 0,5% a una concentración de 50 mg/ml. [La adición de DEA garantiza que el compuesto permanece en solución durante el procedimiento de inyección]. Después, esta solución se inyectó en una SFC preparativa Thar SFC-350 en las condiciones que se muestran a continuación.
- 35

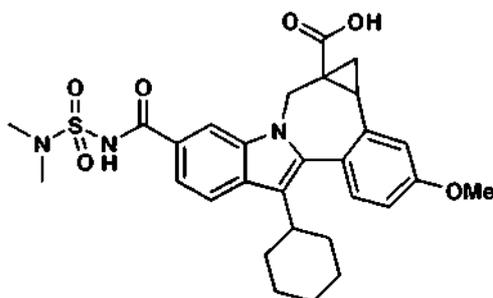
- 40 *Condiciones preparativas en Thar SFC-350*: Columna: Chiralcel OJ-H 5 x 25 cm; fase móvil: MeOH al 25%/CH<sub>3</sub>CN (1/1) en CO<sub>2</sub>; presión (bar): 100; caudal (ml/min): 240; concentración de la solución (mg/ml): 50; cantidad de inyección (ml): 4,5-5; Tiempo de ciclo (min/inj.): 6,5-7; Temperatura (°C): 45; producción (g/h): ~2; Longitud de onda del detector (nm): 254.

- 45 A partir de 371,4 g de material de partida racémico, se obtuvieron un total de 177,3 g del segundo isómero (-) en eluir deseado, que contenía equiv. ~1 M de dietilamina. Este material se purificó usando el siguiente procedimiento. La mezcla (24,7 g) disuelta en diclorometano (800 ml) se lavó secuencialmente con: HCl 0,5 N (1 x 400 ml, 1 x 240 ml), H<sub>2</sub>O (2 x 240 ml) y salmuera (2 x 240 ml). Después, la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Anhy.), se filtró y se evaporó, dando 22,33 g de ácido (cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, *8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-*, éster metílico, (-/-) en forma de un sólido de color amarillo (recuperación del 92%). HPLC<sup>1</sup> > 99% (Tr 2,38 min); CL/EM (EN<sup>+</sup>) 566,51 (M+H, 100); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>C - 194,64° (c 1,03, MeOH). Anál. calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,33H<sub>2</sub>O: C, 63,04; H, 6,29; N, 7,35; S, 5,61; H<sub>2</sub>O, 1,04. Encontrado: C,

63,07; H, 6,01; N, 7,24; S, 5,58; H<sub>2</sub>O, 1,03. La RMN muestra la ausencia de Et<sub>2</sub>NH. Se determinó que el EE de este material era >99% usando el siguiente procedimiento de HPLC analítica.

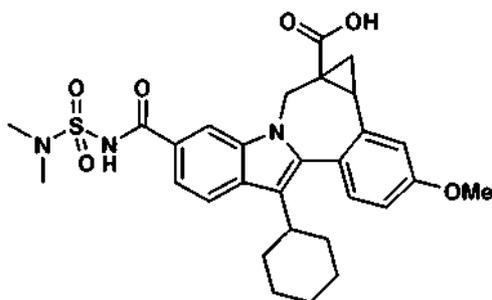
5 *Condiciones analíticas de determinación de ee en SFC analítica Thar.* Columna analítica: Chiralcel OJ (0,46 x 25 cm, 10 ml); presión de BPR: 10.000 kPa; Temperatura: 35 °C; Caudal: 3,0 ml/min; Fase móvil: MeOH al 15%/CH<sub>3</sub>CN (1/1 en CO<sub>2</sub>; Longitud de onda del detector: 254 nm; Tiempo de retención (min): 4, 6,5.

Intermedio 10



10 *Acido* *cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico,* *8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (-)-.* A una solución de ácido (-)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico (22,33 g, 39,5 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió lentamente NaOH 1 N (120 ml) durante 20 min, mientras se mantenía la temperatura de reacción <30 °C. La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 h. La HPLC indicó que la reacción se había completado. A la solución de reacción se le añadió HCl 1 N (130 ml). Después de que se completara la adición, el pH de la mezcla de reacción era de aproximadamente 2. El metanol de la mezcla de reacción se evaporó. A la mezcla se le añadió agua (300 ml) y después se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 600 ml, 1 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 300 ml) y salmuera (2 x 300 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron, dando 20,82 g (rendimiento del 96%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Columna de condiciones de HPLC: Phenomenoex Synergi Polar-RP 4 um 4,6 x 50 mm; UV: 220 nm; tiempo de gradiente: 4 min; caudal: 4 ml/min, 75 - 100% de B; disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, disolvente B: MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%. HPLC >99% (Tr 1,80 min.) CL/EM (EN<sup>+</sup>) 552,25 (M+H, 100); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>C- 166,99° (c 1,00, MeOH). Análisis por CG: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4,94%; Anál. calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,16 H<sub>2</sub>O·0,35 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 60,37; H, 5,87; N, 7,20; S, 5,49; H<sub>2</sub>O, 0,49; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5,02. Encontrado: C, 59,95; H, 5,89; N, 7,03; S, 5,38; H<sub>2</sub>O, 0,47; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4,94.

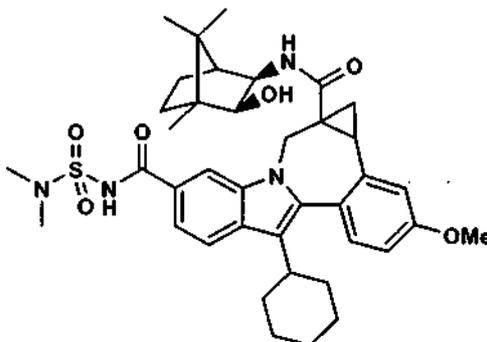
Intermedio 11



25 *Ácido* *cicloprop[d]indolo[2,1a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico,* *8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12-dihidro-11 metoxi-, (+/-)-.* A una solución de ácido (+/-)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico (100 mg, 0,177 mmol) en una mezcla de THF/Metanol (2,0 ml/2,0 ml) se le añadió una solución 2 N de NaOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en condiciones de microondas durante 5 min. Después, se concentró, se acidificó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro, (59 mg, rendimiento del 60%). EM m/z 552 (MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,850 min. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,25 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,69 - 2,98 (m, 2 H) 3,02 (s, 2,28 H) 3,02 (s, 3,72 H) 3,41 (d, J = 15,00 Hz, 0,62 H) 3,88 (s, 3 H) 4,01 (d, J = 15,00 Hz, 0,38 H) 5,26 (d, J = 15,00 Hz, 0,38 H) 5,45 (d, J = 14,64 Hz, 0,62 H) 6,94 -

7,02 (m, 1 H) 7,13 (d, J = 2,56 Hz, 0,38 H) 7,21 (d, J = 2,20 Hz, 0,62 H) 7,26 (d, J = 8,42 Hz, 0,62 H) 7,30 (d, J = 8,78 Hz, 0,38 H) 7,53 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 0,62 H) 7,61 (dd, J = 8,60, 1,65 Hz, 0,38 H) 7,85 (d, J = 8,42 Hz, 0,62 H) 7,89 (d, J = 8,42 Hz, 0,38 H) 8,10 (s, 0,38 H) 8,28 (d, J = 1,46 Hz, 0,62 H).

Intermedio 12

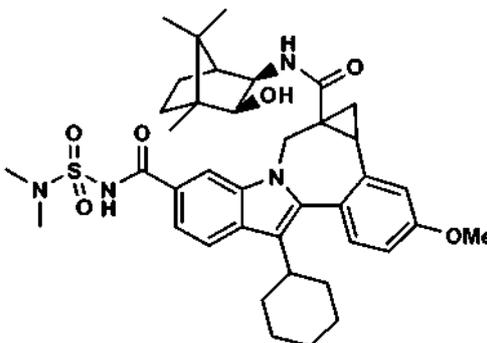


5

Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]-. Se añadieron TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una solución de ácido (+/-)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi- (500 mg, 0,906 mmol) en DMSO (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Después, se añadió (2S,3R)-3-amino-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se acidificó con una solución 1 N de HCl. SE separó un sólido de color pardo que se recogió por filtración. Después, este material se fraccionó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones. Columna: Waters Sunfire 19 mm x 100 mm; Disolvente A: CH<sub>3</sub>CN al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%; Programa: Inicio con 65% de disolvente B, tiempo de mantenimiento inicial durante 5 min, aumentando después gradualmente hasta 90% de disolvente B en 30 min con un caudal de 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/realización.

Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]- se eluyó antes que cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)-[parcial]- en las condiciones de HPLC descritas anteriormente. El producto obtenido en forma de un sólido de color amarillo claro, 230 mg, rendimiento del 36%). EM m/ 703 (MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,936 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,14 - 0,24 (m, 2,64 H) 0,51 (s, 2,46 H) 0,72 - 2,21 (m, 20,9 H) 2,49 (m, 0,18 H) 2,62 (m, 0,82 H) 2,85 (m, 0,18 H) 2,96 (m, 0,82 H) 3,03 (s, 6 H) 3,39 (m, 0,82 H) 3,49 - 3,58 (m, 1,64 H) 3,71 - 3,80 (m, 0,36 H) 3,90 (s, 3 H) 4,17 (d, J = 14,65 Hz, 0,18 H) 5,06 (d, J = 14,65 Hz, 0,18 H) 5,37 (d, J = 14,95 Hz, 0,82 H) 6,73 (d, J = 5,49 Hz, 0,82 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,08 (d, J = 4,58 Hz, 0,18 H) 7,10 (d, J = 2,44 Hz, 0,18 H) 7,21 (d, J = 2,44 Hz, 0,82 H) 7,31 (d, J = 8,55 Hz, 0,82 H) 7,34 (d, J = 8,55 Hz, 0,18 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 7,87 - 7,93 (m, 1 H) 7,99 (s, 0,18 H) 8,09 (d, J = 1,22 Hz, 0,82 H).

Intermedio 13



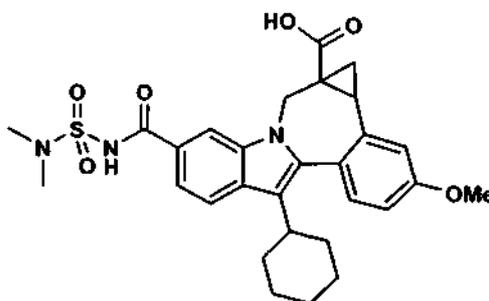
30

Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)-[parcial]-. Se añadieron TBTU (437 mg,

1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una solución de ácido (+/-)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi- (500 mg, 0,906 mmol) en DMSO (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Después, se añadió (2S,3R)-3-amino-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y después se acidificó con una solución 1 N de HCl. Se separó un sólido de color pardo que se recogió por filtración. Después, este material se fraccionó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones. Columna: Waters Sunfire 19 mm x 100 mm; Disolvente A: CH<sub>3</sub>CN al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%; Programa: Inicio con 65% de disolvente B, tiempo de mantenimiento inicial durante 5 min, aumentando después gradualmente hasta 90% de disolvente B en 30 min con un caudal de 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/realización.

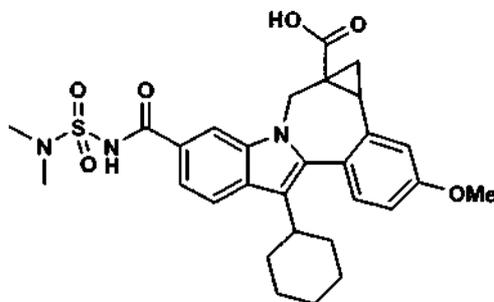
Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)-[parcial]- eluye después que cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]- en las condiciones de HPLC descritas anteriormente. El producto obtenido en forma de un sólido de color amarillo claro, 215 mg, rendimiento del 34%). EM m/ 703 (MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 4,038 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,20 (m, 0,38 H) 0,75 (s, 1,86 H) 0,76 (s, 1,86 H) 0,84 (s, 1,86 H) 0,85 (s, 1,14 H) 0,89 - 2,18 (m, 18,9 H) 2,52 (m, 0,38 H) 2,70 (m, 0,62 H) 2,85 (m, 0,38 H) 2,97 (m, 0,62 H) 3,03 (s, 2,28 H) 3,04 (s, 3,72 H) 3,33 - 3,39 (m, 0,62 H) 3,43 - 3,51 (m, 1,24 H) 3,73 - 3,77 (m, 0,38 H) 3,78 - 3,84 (m, 0,38 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,90 (s, 1,14 H) 4,14 (d, J = 14,65 Hz, 0,38 H) 5,11 (d, J = 14,65 Hz, 0,38 H) 5,44 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,68 (d, J = 4,88 Hz, 0,62 H) 6,96 - 7,03 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 5,19 Hz, 0,38 H) 7,12 (d, J = 2,44 Hz, 0,38 H) 7,23 (d, J = 2,14 Hz, 0,62 H) 7,27 (d, J = 8,54 Hz, 0,62 H) 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 0,38 H) 7,55 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 0,62 H) 7,62 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,87 (d, J = 8,54 Hz, 0,62 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,38 H) 8,08 (d, J = 1,22 Hz, 0,38 H) 8,10 (d, J = 1,22 Hz, 0,62 H).

Intermedio 14



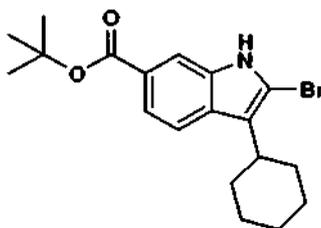
Ácido *cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (-)-*. Se añadieron una solución 10 N de NaOH (2,0 ml, 20 mmol) y 4 ml de agua a una solución de cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]- (160 mg, 0,228 mmol) en THF/MeOH (7 ml/7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 1 h. Después, se concentró, se acidificó con una solución conc. de HCl y se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite de color naranja. Después, el producto en bruto se purificó por una columna de HPLC prep., proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo claro, (80 mg, rendimiento del 64%). Rotación específica media -130,85°; Disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; celda de 50 cm. EM m/ 552 (MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,760 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,27 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,76 (m, 0,38 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 2,92 - 3,09 (m, 6,62 H) 3,45 (d, J = 14,95 Hz, 0,62 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,91 (s, 1,14 H) 4,04 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,28 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,47 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 7,15 (d, J = 2,75 Hz, 0,38 H) 7,23 (d, J = 1,83 Hz, 0,62 H) 7,28 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 0,38 H) 7,54 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 0,62 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,86 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,9 (d, J = 8,55 Hz, 0,38 H) 8,11 (d, J = 1,22 Hz, 0,62 H) 8,29 (d, J = 1,22 Hz, 0,38 H).

## Intermedio 15



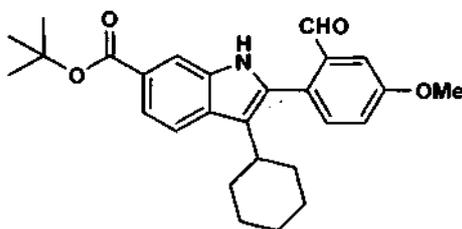
Ácido *cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico*, *8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+)-*. Se añadieron una solución 10 N de NaOH (1,8 ml, 18 mmol) y 4 ml de agua se añadieron a una solución de *cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida*, *8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)-[parcial]-* (130 mg, 0,185 mmol) en THF/MeOH (7 ml/7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 1 h. Se concentró, se acidificó con una solución conc. de HCl y se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite de color naranja. Después, el producto en bruto se purificó mediante una columna de HPLC prep., proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo claro, (68 mg, rendimiento del 67%). Rotación específica media + 174,73°; Disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; celda de 50 cm. EM m/ 552(MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,773 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,27 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,76 (m, 0,38 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 2,92 - 3,09 (m, 6,62 H) 3,45 (d, J = 14,95 Hz, 0,62 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,91 (s, 1,14 H) 4,04 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,28 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,47 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,95-7,05 (m, 1 H) 7,15 (d, J = 2,75 Hz, 0,38 H) 7,23 (d, J = 1,83 Hz, 0,62 H) 7,28 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 0,38 H) 7,54 (dd, J = 8,39,1,68 Hz, 0,62 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,86 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,38 H) 8,11 (d, J = 1,22 Hz, 0,62 H) 8,29 (d, J = 1,22 Hz, 0,38 H).

## Intermedio 16



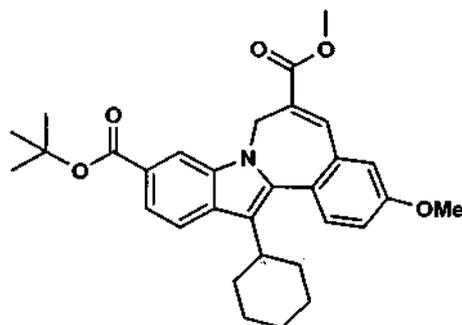
Ácido *1H-indol-6-carboxílico*, *2-bromo-3-ciclohexil-, 1,1-dimetiletil éster*. A una solución agitada mecánicamente de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (80 g, 0,24 m) en dicloruro de metileno seco (1,2 l) y THF (100 ml) se le añadieron tamices moleculares activados (4 Å, 80 g) y carbonato de plata (275 g, 0,99 m). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota bromuro de t-butilo (142 g, 1,04 m). La mezcla se agitó durante una noche a ta y se controló por TLC (Hexano-Acetato de etilo 80:20, F<sub>r</sub> (Producto) = 0,7). Si se dejó algún bromo ácido sin convertir, se añadió un 10% más de carbonato de plata y la agitación se continuó durante 2 - 4 h más. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla fina de celite. El filtrado se lavó con dicloruro de metileno (500 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el producto en bruto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: (malla 230 - 400, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. 0 - 2%). Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron a presión reducida, dando 80 g (85%) del compuesto del título. HPLC: 90,1% (TR = 6,56 min), Columna: C18 BDS, (50 x 4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua: ACN (30 → 100 → 30), Caudal 0,8 ml/min. CLEM:99,8% (TR = 4,44 min), Columna: Geneis, C18 50 x 4,6 mm; Fase móvil: Gradiente de Ácido fórmico al 0,1% en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M - 1 = 376,5; <sup>1</sup>RMN CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) δ 1,37 - 1,40 (m, 3H, cic.Hexilo), 1,62 (s, 9H, t-Bu), 1,80 - 1,94 (dos lotes de m, 3H y 4H respectivamente, parte cic.Hexilo), 2,81 (m, 1H, CH de cic.Hexilo - bencílico), 7,70 - 7,75 (m, 2H, Indol-H<sub>4&5</sub>), 8,04 (s, 1H, Indol-H<sub>7</sub>), 8,52 (s, 1H, Indol-NH).

## Intermedio 17



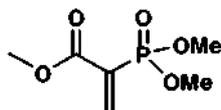
5 *Ácido 1H-Indol-6-carboxílico, 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1,1-dimetiletil éster.* Se disolvió 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de terc-butilo (72 g, 0,19 m) en una mezcla 1:1 de tolueno y etanol (720 ml) y se desgasificó. Después, se añadió LiCl (23,9 g, 0,51 m), seguido de carbonato sódico (720 ml, solución 1,0 M desgasificada por separado) y Pd-tetraquis (13,1 g, 0,011 m). Después de agitar durante 0,25 h, se añadió ácido 2-formil-4-metoxifenilborónico (41,1 g, 0,22 m) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h. Después, la reacción se controló por TLC, (Hexano-Acetato de etilo 80:20,  $R_f$  (Producto) = 0,55). Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió agua (1,0 l) seguido de acetato de etilo (1,0 l). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento 75 g (74%). HPLC: 99,7% (TR = 6,30 min), Columna: C18 BDS (4,6 X 50 mm), SC-307, Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua: ACN (30 → 100 → 30), Caudal 0,8 ml/min. CLEM: 98,0% (TR = 5,28 min), Columna: Geneis, C18 (50 x 4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de Ácido fórmico al 0,1% en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M - 1 = 432,2; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO - $d_6$ ) (400 MHz)  $\delta$  1,40 - 1,48 (m, 3H, cic.Hexilo), 1,57 (s, 9H, t-Bu), 1,84 - 1,90 (m, 7H, parte cic.Hexilo), 3,09 (m, 1H, CH de cic.Hexilo-bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,55 (d, J = 4 Hz, 1H, arilo H<sub>2</sub>), 7,06 (d, 1H, arilo H<sub>3</sub>), 7,08 (s, 1H, arilo H<sub>6</sub>), 7,23 (d, 1H, Indol-H<sub>5</sub>), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, Indol-H<sub>4</sub>), 7,70 - 7,75 (m, 2H, NH + Indol-H<sub>7</sub>), 8,06 (s, 1H, CHO).

## Intermedio 18



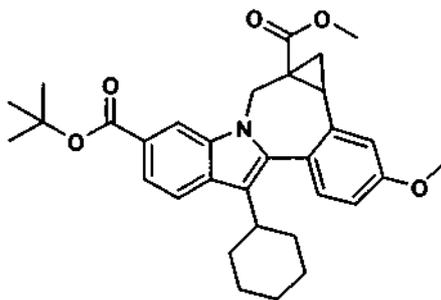
20 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxílico, 13-ciclohexil-, 10-(1,1-dimetiletil) 6-metil éster.* Se disolvió 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxilato de terc-butilo (62,5 g, 0,144 m) en DMF seca (1,2 l) y se agitó mecánicamente. Después, se añadieron carbonato de cesio (84 g, 0,17 m) y 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (65 - 70% puro por CG, 56,2 g, 0,18 m), la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 4 h y la reacción se controló por TLC (Hexano-acetato de etilo 80:20,  $R_f$  (Producto) = 0,7). Al finalizar, la mezcla se enfrió a ta, después se inactivó con agua (1,0 l). Se precipitó un sólido de color amarillo, que se recogió por filtración y se secó al aire. Después, este material se suspendió en metanol, se filtró y se secó al vacío, dando el producto en forma de un polvo de color amarillo, (70 g, 90%). HPLC:99,1% (TR = 6,45 min), Columna: C18 BDS (4,6 x 50 mm), Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua: ACN (30 → 100 → 30), Caudal 0,8 ml/min. CLEM: 100% (TR = 7,00 min), Columna: Geneis, C18 (50 x 4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de Ácido fórmico al 0,1% en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M<sup>+</sup> 1 = 502,2; RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz)  $\delta$  1,10 - 1,30 (m, 3H, cic.Hexilo), 1,64 (s, 9H, t-Bu), 1,77 - 2,07 (m, 7H, parte cic.Hexilo), 2,80 (m, 1H, CH de cic.Hexilo-bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4,15 & 5,65 (dos picos a., cada uno 1H, CH<sub>2</sub> alílico), 6,95 (s, 1H, arilo H<sub>6</sub>), 7,01 (d, 1H, arilo H<sub>2</sub>), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, arilo H<sub>3</sub>), 7,70 (d, J = 4 Hz, 1H, Indol-H<sub>5</sub>), 7,84 (s + d, 2H, H olefínico + Indol-H<sub>4</sub>), 8,24 (s, 1H, indol - H<sub>7</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (ICDCI<sub>3</sub>) (100,0 MHz)  $\delta$  166,92, 165,71, 158,96, 142,28, 136,47, 13,50, 134,61, 132,43, 132,01, 129,73, 124,78, 124,68, 120,33, 119,39, 119,04, 115,62, 115,05, 111,27, 80,27, 55,49, 52,50, 39,09, 36,81, 33,40, 28,38, 27,15, 26,28.

## Intermedio 19



5 *Ácido 2-propenoico, 2-(dimetoxifosfinil)-, éster metílico*-. En un matraz de fondo redondo, de cuatro bocas y de 5 l equipado con un agitador mecánico, un condensador, un controlador de temperatura y una entrada de N<sub>2</sub>, se cargó paraformaldehído (40,5 g, 1,35 mol), MeOH (2 l) y piperidina (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 h. Después de enfriar a 50 °C, se añadió en una porción 2-(dimetoxifosforil)acetato (150 g, 0,824 mol). La mezcla de reacción se continuó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a ta, la solución de reacción se concentró al vacío, dando un aceite incoloro transparente. El aceite anterior se disolvió en tolueno seco (1 l) en un matraz de fondo redondo, de cuatro bocas y 3 l equipado con un controlador de temperatura, una entrada de N<sub>2</sub>, un agitador magnético y un aparato Dean-Stark. A la solución se le añadió TsOH.H<sub>2</sub>O (5,2 g). Después, la mezcla de reacción se destiló azeotrópicamente a reflujo para retirar metanol durante 18 h. Después de enfriar a ta, la solución se concentró al vacío, dando un aceite de color amarillo que se destiló al vacío 150 - 155 °C/0,2 mmHg, proporcionando el producto en forma de un aceite incoloro (135,0 g). Pureza, 90% basada en RMN <sup>1</sup>H. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,0 (dd, J = 42,4 y 1,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 20,5 y 1,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,76 (s, 3H).

## 15 Intermedio 20

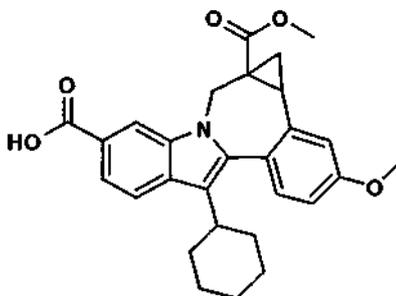


20 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, 5-(1,1-dimetiletil) 1a-metil éster-, (+/-)*. Se añadió hidruro sódico (96 mg, 4 mmol) a una suspensión agitada de cloruro de trimetilsulfoxonio (567 mg, 4,4 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 30-45 min y después se añadió en pequeñas porciones ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-, 10-(1,1-dimetiletil) 6-metil éster puro (1,0, 2 mmol). La suspensión se diluyó con DMSO (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 3-4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se añadió agua. Se separó un sólido, que se recogió por filtración y se lavó con agua y después se secó al aire durante una noche, proporcionando 1,15 g de producto en bruto. Este material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 3% en DCM) para proporcionar el compuesto del título puro (0,96 g): CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión, como demostró el espectro RMN de los compuestos.

30 El siguiente procedimiento es un ejemplo de un procedimiento para realizar la resolución de ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, 5-(1,1-dimetiletil) 1a-metil éster, (+/-) racémico. Una muestra de ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, 5-(1,1-dimetiletil) 1a-metil éster, (+/-) se disolvió en una mezcla de isopropanol y acetonitrilo (8:2), dando una concentración final de 20 mg/ml. Esta mezcla se inyectó en un sistema de cromatografía de SFC quiral, usando las siguientes condiciones: columna Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm, Fase móvil: MeOH al 8% en CO<sub>2</sub>; Temp.: 35 °C; Caudal: 2 ml/min durante 16 min; controlado por UV @ 260 nm; Inyección: 5 μl de

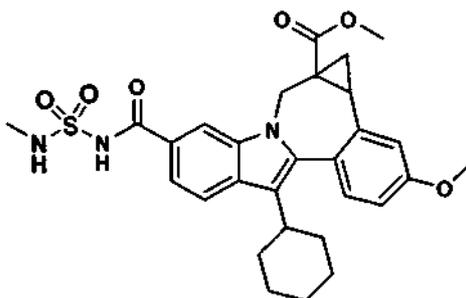
35 ~20,0 mg/ml en IPA:ACN (8:2).

## Intermedio 21



5 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, 1a-metil éster, (+/-)-*. Se añadió TFA (5 ml) a una solución de (+/-) ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, éster *tert*-butílico (515 mg, 1 mmol) en DCM anhidro (10 ml). La solución resultante se agitó a ta durante aproximadamente 8 a 12 h. Después, la reacción se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,47 g, 100%). CL/EM: Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Del espectro RMN de los compuestos, se observó que el producto existía en forma de una mezcla de rotámeros de interconversión.

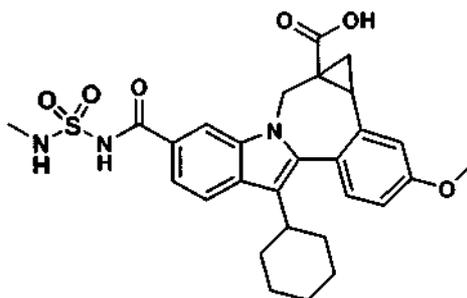
## 10 Intermedio 22



15 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1, 12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-, éster metílico*. Se agitó una solución de ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (140 mg, 0,31 mmol) y CDI (64 mg, 0,40 mmol) en THF (3 ml) se agitó durante 1 h a 60 °C. Se añadieron N-metilsulfamida (68 mg, 0,62 mmol) y DBU (71,6 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. Después, la reacción se vertió en agua fría, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y salmuera, y después se secaron (sulfato sódico anhid.), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. ESI-EM m/e 552 (MH<sup>+</sup>). Este material se usó sin purificación adicional.

20

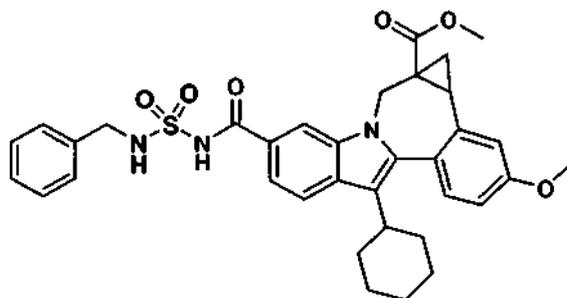
## Intermedio 23



*Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1, 12b-dihidro-11-metoxi-5-*

5 *[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-*. Se disolvió ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-*[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-*, éster metílico en THF, mezcla de MeOH (2 ml, 2 ml). Después, se añadió NaOH 2,5 M (ac.) (1,2 ml, 3 mmol) y la reacción se agitó a 22 °C durante 2 h. Después, la solución se neutralizó con HCl 1 M (ac.) (3 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. El residuo se suspendió con H<sub>2</sub>O y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo el compuesto del compuesto del título (160 mg, 0,30 mmol). ESI-EM m/e 538 (MH<sup>+</sup>). Este material se usó sin purificación adicional.

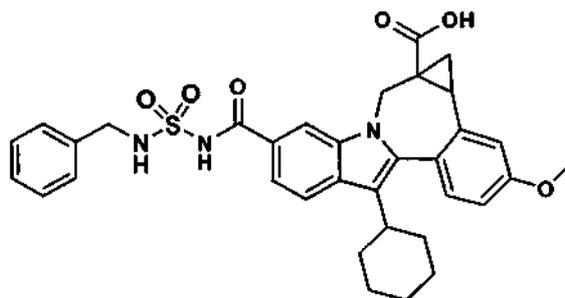
Intermedio 24



10 Ácido *cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-dicarboxílico,* *8-ciclohexil-5-[[[(bencilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-(metoxi)-12-(metoxil)-,* éster metílico-, (+/-)-. Una solución de (+/-) ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (200 mg, 0,44 mmol) y CDI (92 mg, 0,57 mmol) en THF (5 ml) se agitó durante 1 h a 60 °C. Después, se añadieron N-bencilsulfamida (164 mg, 0,88 mmol) y DBU (100 mg, 0,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después, la reacción se vertió en agua fría, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico (0,1 N) y salmuera, y se secó (sulfato sódico) y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. ESI-EM m/e 628 (MH<sup>+</sup>).

15

Intermedio 25

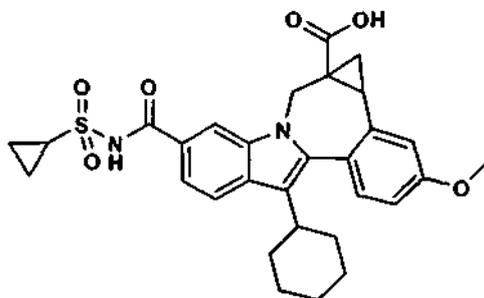


20 Ácido *cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-dicarboxílico,* *8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(fenilmetil)amino]sulfonil]amino]carbonil]-,* (+/-)-. El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-*[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-*cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, partiendo de (+/-) ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico. ESI-EM m/e 613 (MH<sup>+</sup>), RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,22 - 2,20 (m, 13 H) 3,27 - 3,31 (m, 1 H) 3,47 (d, J = 14,95 Hz, 0,6 H) 3,92 (d, J = 2,44 Hz, 3 H) 4,04 (d, 0,4 H) 4,31 (d, J = 2,75 Hz, 2 H) 5,24 (d, 0,4 H) 5,48 (d, 0,6 H) 7,02 (d, 1 H) 7,17 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 5 H) 7,39 (t, J = 7,48 Hz, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,80 (d, J = 1,53 Hz, 0,4 H) 7,85 (dd, J = 8,39, 6,87 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 1,53 Hz, 0,6 H).

25

30

## Intermedio 26

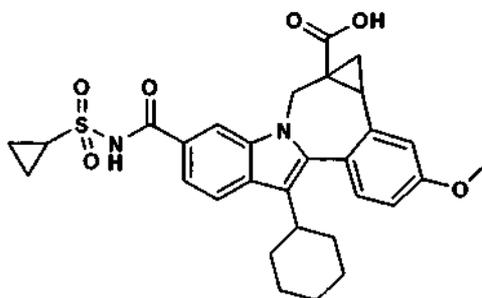


5 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+/-)-.* Una mezcla de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anhidro se calentó a 50 °C durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron consecutivamente 1 equiv. de ciclopropanosulfonamida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después de tratamiento ácido acuoso, el producto en bruto aislado se purificó por HPLC. prep.

10 Después, el éster intermedio se hidrolizó usando NaOH 1 N en THF-MeOH, proporcionando el compuesto del título. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión, como demostró el espectro RMN de los compuestos.

Los intermedios 27-38 los procedimientos experimentales que se indican a continuación hasta que se indique lo contrario. Datos de CLEM: Tiempo de parada: Tiempo de gradiente + 1 minuto; Conc. de partida: 0% de B a menos que se indique otra cosa; Conc. final: B al 100% a menos que se indique otra cosa; Eluyente A: CH<sub>3</sub>CN al 5%/H<sub>2</sub>O al 95% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN al 95%/H<sub>2</sub>O al 5% con NH<sub>4</sub>OAc 10mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Columna A: Phenomenex 10 μ 4,6 x 50 mm C18; Columna B :Phenomenex C18 10 μ 3,0 x 50 mm; Columna C: Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 μ; Columna D: Phenomenex Lina C18 5 μ 3,0 x 50 mm; Columna E: Phenomenex 5 μ 4,6 x 50 mm C18; Datos de HPLC preparativa: Condiciones para H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón de NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: Lineal durante 20 min. a menos que se indique otra cosa; Conc. de partida: 15% de B a menos que se indique otra cosa; Conc. final: 100% de B; Eluyente A: CH<sub>3</sub>CN al 5%/H<sub>2</sub>O al 95% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN al 95%/H<sub>2</sub>O al 5% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Columna: Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 5 μ 30 x 100 mm; Condiciones para H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%; Gradiente: Lineal durante 20 min. a menos que se indique otra cosa; Conc. de partida: 30% de B a menos que se indique otra cosa; Conc. final: 100% de B; Eluyente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con TFA al 0,1%; Eluyente B: MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con TFA al 0,1%; Columna: phenomenex 21 x 100 mm C18 H<sub>2</sub>O.

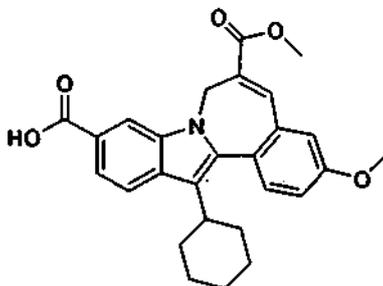
## Intermedio 27



30 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-5-[[ciclopropilsulfonil] amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+/-)-.* Una mezcla de (+/-) ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anhidro se calentó a 50 °C durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron consecutivamente 1 equiv. de ciclopropanosulfonamida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después de tratamiento ácido acuoso, el producto en bruto aislado se purificó por HPLC. prep.

35 Después, el éster intermedio se hidrolizó usando NaOH 1 N en THF-MeOH, proporcionando el compuesto del título. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión, como demostró el espectro RMN de los compuestos.

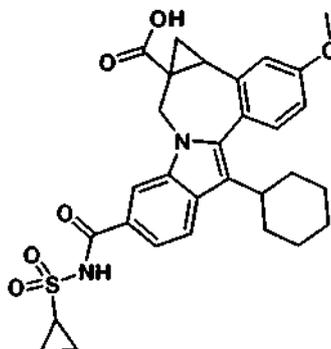
## Intermedio 28



5 *Ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metocarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico.* Se añadió gota a gota ácido trifluoro-acético (30 ml) a una suspensión en agitación de 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo-[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-terc-butil 6-metilo (10 g, 20 mmol) en dicloroetano (30 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución transparente de color verde oscuro se agitó a ta durante 2,5 h, se concentró a sequedad y se agitó con EtOAc (100 ml) durante una noche. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con EtOAc y Et<sub>2</sub>O, produciendo ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxycarbonil)-7H-indolo-[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (8,35 g, 18,8 mmol, 94%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 - 2,16 (m, 10H), 2,74 - 2,88 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,06 - 4,29 (m, 1H), 5,54 - 5,76 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,1 Hz, 1H). CLEM: m/e 446 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,21 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

10

## Intermedio 29



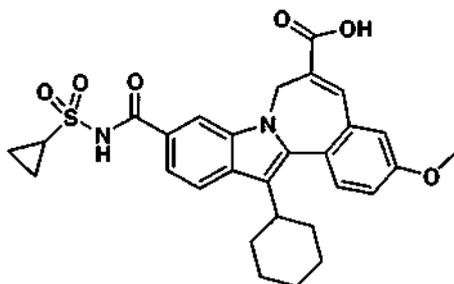
15 *13-Ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo.* Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,82 g, 11,2 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxycarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (3,85 g, 8,65 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h, se enfrió a ta, se trató con ciclopropanosulfonamida (1,36 g, 11,2 mmol), se agitó durante 10 min y después se trató con la adición gota a gota de una solución de DBU (2,0 ml, 13 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (~30 ml), HCl 1 N (ac.) (2 x 50 ml) y salmuera (~30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (ac.) (~50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~30 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (~100 ml) durante 2 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con Et<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (4,24 g, 7,73 mmol, 89%) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08 - 2,13 (m, 14H), 2,73 - 2,87 (m, 1H), 3,13 - 3,24 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,04 - 4,27 (m, 1H), 5,50 - 5,71 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H). CLEM: m/e 549 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,79 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

20

25

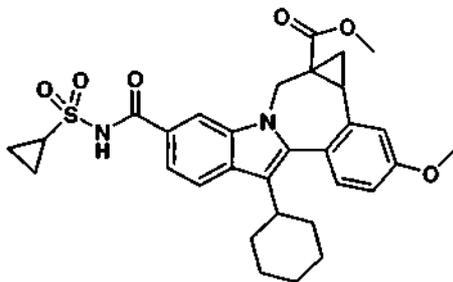
30

## Intermedio 30



5 *Ácido 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico.* Se disolvió 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 1,8 mmol) se disolvió en MeOH/THF (1:1, 24 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 °C durante 1,5 h y se enfrió a ta. La solución se neutralizó con HCL acuoso 1 M (5 ml) y se concentraron para retirar los disolventes orgánicos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío, produciendo ácido 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-in-dolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (1,0 g, 1,7 mmol, 94%) en forma de un sólido de color amarillo brillante (con 0,75 equiv. de THF) que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,11 - 2,24 (m, 17H, 3H de THF), 2,81 - 2,96 (m, 1H), 3,17 - 3,28 (m, 1H), 3,69 - 3,79 (m, 3H, de THF), 3,94 (s, 3H), 4,07 - 4,33 (m, 1H), 5,55 - 5,81 (m, 1H), 7,14 - 7,24 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 2H), 7,88 - 7,94 (m, 2H), 8,20 (s a, 1H). CLEM: m/e 535 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,73 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

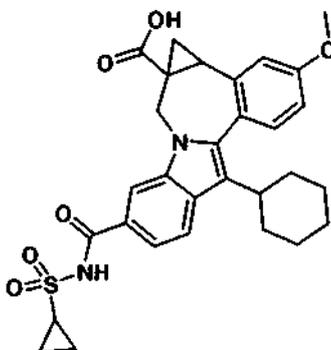
## Intermedio 31



15 *8-Ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropano[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo.* A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 370 mg, 9,2 mmol) en DMSO (8 ml) en agitación en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (2,03 g, 9,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después se añadió 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2] benzazepin-6-carboxilato de metilo (2,2 g, 4,0 mmol) en DMSO (5 ml) (matraz enjuagado con DMSO (2 x 3 ml)). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se vertió en HCl 0,25 N (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~20 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O (1:3, 50 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. El agua precursora se concentró y se secó a alto vacío, produciendo 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropano[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,92 g, 3,4 mmol, 85%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,19 - 0,26 (m, 0,4H), 0,78 - 2,19 (m, 15,6H), 2,64 - 3,02 (m, 2H), 3,16 - 3,28 (m, 1H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 3,51 (s, 1,8H), 3,80 (s, 1,2H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,22 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,42 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 6,93 - 7,01 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 0,6H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 7,55 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 0,6H), 7,63 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 0,4H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 0,4H), 8,31 (d, J = 1,5 Hz, 0,6H). CLEM: m/e 563 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,75 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

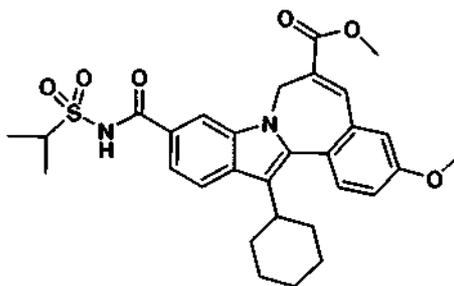
35

## Intermedio 32



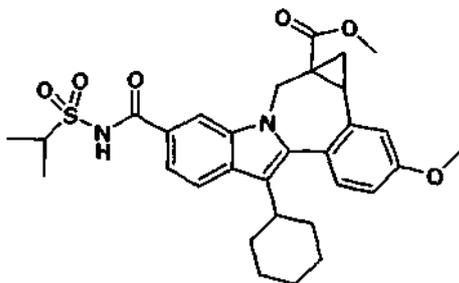
5 *Ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico.* Se disolvió 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,92 g, 3,41 mmol) en MeOH/THF (1:1, 40 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (8 ml). La mezcla de reacción se agitó, se calentó a 60 °C durante 2 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 M (8 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío, produciendo ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (1,66 g, 3,03 mmol, 89%) en forma de un polvo de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla 1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,32 (t, J = 6,2 Hz, 0,5H), 0,71 - 2,12 (m, 15,5H), 2,61 - 2,94 (m, 2H), 3,16 - 3,27 (m, 1H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 3,82 (s, 1,5H), 3,86 (s, 1,5H), 3,99 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,28 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,49 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 6,85 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,5H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,5H), 6,96 (d, J = 2,6 Hz, 0,5H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 0,5H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 8,06 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 9,31 - 10,35 (m, 1H). CLEM: m/e 547 (M-H)<sup>-</sup>, tiempo de ret. 2,06 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 33



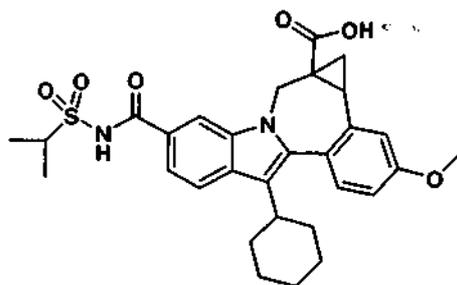
20 *13-Ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo.* Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (262 mg, 1,62 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (603 mg, 1,36 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h, se enfrió a ta, se trató con propano-2-sulfonamida (200 mg, 1,62 mmol), se agitó durante 10 min y después se trató con la adición gota a gota de una solución de DBU (0,27 ml, 1,8 mmol) en THF (0,75 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (~5 ml), HCl 1 N (ac.) (2 x 10 ml) y salmuera (~5 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (ac.) (~10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~5 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (~15 ml) durante 2 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con Et<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo 13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (640 mg, 1,2 mmol, 85%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12 - 2,13 (m, 10H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,73 - 2,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,06 - 4,26 (m, 1H), 4,09 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,51 - 5,71 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H). CLEM: m/e 551 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,87 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 34



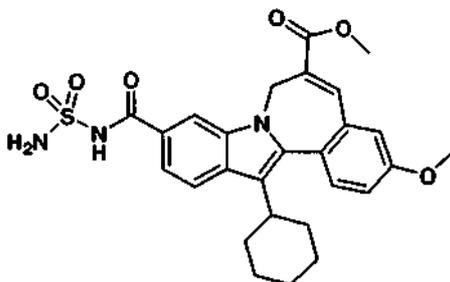
8-Ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 97 mg, 2,4 mmol) en DMSO (2 ml) en agitación en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (530 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después se añadió 13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (578 g, 1,05 mmol) en DMSO (1,5 ml) (matraz enjuagado con DMSO (2 x 0,75 ml)). La mezcla de reacción se agitó 1 h, se vertió en HCl 0,25 N (25 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O (1:4, 10 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. El agua precursora se concentró y se secó a alto vacío, produciendo 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]in-dolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (620 mg, 1,0 mmol, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,32 - 0,39 (m, 0,4H), 0,77 - 2,09 (m, 17,6H), 2,60 - 2,96 (m, 2H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 3,53 (s, 1,8H), 3,79 (s, 1,2H), 3,87 (s, 3H), 4,02 - 4,14 (m, 1,4H), 5,14 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,39 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 6,89 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,4H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,6H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 0,6H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,6H), 7,43 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,4H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 0,4H), 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 8,43 (s, 0,6H). CLEM: m/e 563 (M-H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,00 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 35



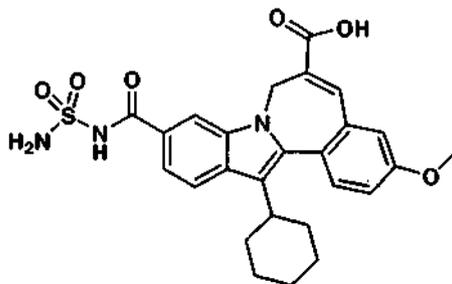
Ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (606 mg, 1,07 mmol) en MeOH/THF (1:1, 14 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 °C durante 2 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 M (2,5 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. El residuo se agitó con H<sub>2</sub>O (10 ml) durante una noche y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío, produciendo ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (530 mg, 0,96 mmol, 90%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,23 - 0,30 (m, 0,4H), 0,80 - 2,24 (m, 17,6H), 2,70 - 3,11 (m, 2H), 3,46 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 3,95 (s, 3H), 3,93 - 4,10 (m, 1,4H), 5,29 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,48 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 6,98 - 7,05 (m, 1H), 7,16 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 0,6H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 7,56 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 0,6H), 7,64 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,4H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 0,4H), 8,31 (d, J = 1,5 Hz, 0,6H). CLEM: m/e 551 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,74 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 36



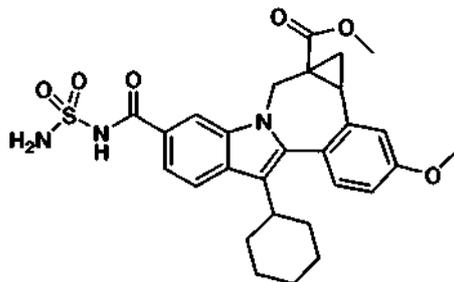
5 10-((Aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo. Se  
 añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,23 g, 7,60 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-  
 (metoxicarbonil)-7H indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (2,6 g, 5,8 mmol) en THF (11 ml). La mezcla de  
 reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h, se enfrió a ta, se trató con sulfamida (1,12 g, 11,7 mmol), se agitó durante  
 10 min y después se trató con la adición gota a gota de una solución de DBU (1,8 ml, 11,7 mmol) en THF (3 ml). La  
 mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, se diluyó con EtOAc (80 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se concentró a  
 sequedad. El residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (ac.) (2 x 100 ml). Las fases acuosas  
 10 combinadas se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera  
 semisaturada (~50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (~75 ml)  
 durante 1 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclaró con Et<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo 10-  
 ((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (2,8 g, 5,3  
 15 mmol, 91%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>RMN (300 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08 - 2,10 (m, 10H), 2,71 - 2,84 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,00 - 4,18 (m, 1H), 5,50 - 5,64 (m, 1H),  
 5,68 (s, 2H), 6,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8  
 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 9,49 (s, 1H). CLEM: m/e 524 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret.  
 3,60 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 37



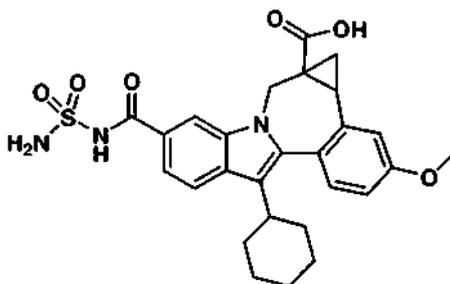
20 Ácido 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico. Se disolvió  
 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (725 mg,  
 1,39 mmol) en MeOH/THF (1:1, 16 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (3 ml). La mezcla de reacción se agitó y se  
 calentó a 60 °C durante 0,5 h y se enfrió ta. La solución de reacción se diluyó con MeOH/H<sub>2</sub>O (2: 1, 15 ml), se  
 25 neutralizó con HCl acuoso 1 M (3 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. Los sólidos resultantes se  
 recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío, produciendo ácido 10-((aminosulfonil)carbamoil)-  
 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (650 g, 1,3 mmol, 92%) en forma de un sólido de  
 color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 - 2,22 (m, 10H), 2,82 -  
 2,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,07 - 4,29 (m, 1H), 5,57 - 5,80 (m, 1H), 7,14 - 7,23 (m, 2H), 7,55 - 7,63 (m, 2H), 7,88 -  
 30 7,94 (m 2H), 8,18 (s, 1H). CLEM: m/e 510 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 2,85 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 38



5-((Aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. A la suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 350 mg, 8,8 mmol) en DMSO (8 ml) agitando en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió en tres porciones yoduro de trimetilsulfoxonio (1,93 g, 8,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y después se añadió 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 3,8 mmol) en DMSO (8 ml) (matraz enjuagado con DMSO (2 x 2 ml)). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se vertió en HCl 0,25 N (100 ml) y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). La solución se filtró para recoger los sólidos y la fase orgánica del agua precursora se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (~150 ml) se lavó con H<sub>2</sub>O (~50 ml) y salmuera (~50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O (4:1, 50 ml) y los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con EtOAc. Estos sólidos se combinaron con los sólidos recogidos inicialmente, produciendo 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,39 g, 2,6 mmol, 68%) en forma de un sólido de color castaño que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla 1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,13 - 0,21 (m, 0,5H), 1,06 - 2,12 (m, 11,5H), 2,64 - 2,94 (m, 2H), 3,46 (s, 1,5H), 3,49 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,85 (s, 3H), 4,02 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,21 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,42 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 6,99 - 7,09 (m, 1H), 7,17 - 7,31 (m, 1H), 7,41 (s, 0,5H), 7,43 (s, 0,5H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 8,47 (s, 0,5H), 11,62 (s, 0,5H), 11,69 (s, 0,5H). CLEM: m/e 538 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,56 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

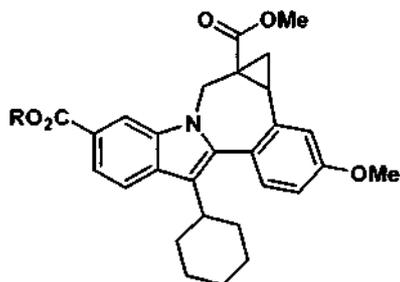
## Intermedio 39



Ácido 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,1 mg, 2,0 mmol) en MeOH//THF (1:1, 24 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (5 ml). La mezcla de reacción se agitó, se calentó a 60 °C durante 2 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 M (5 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. El residuo se agitó con H<sub>2</sub>O (10 ml) durante 1 h y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío, produciendo ácido 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (1,05 mg, 2,0 mmol, 98%) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla 1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,08 - 0,17 (m, 0,5H), 0,79 - 2,13 (m, 11,5H), 2,65 - 2,94 (m, 2H), 3,44 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 3,85 (s, 3H), 3,96 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 5,20 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 5,40 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 6,98 - 7,08 (m, 1H), 7,17 - 7,46 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 8,44 (s, 0,5H), 11,48 - 13,19 (m, 2H). CLEM: m/e 524 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,51 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

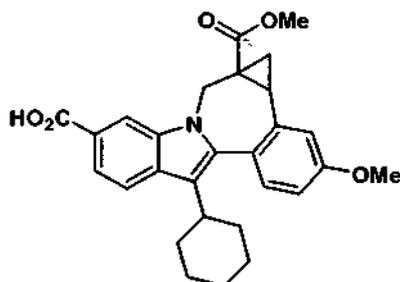
Los intermedios 40-44 usan los procedimientos experimentales siguientes hasta que se indique.

## Intermedio 40



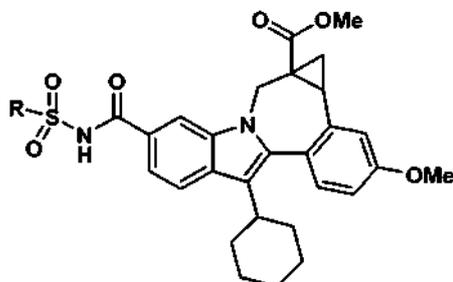
- 5 Se añadió NaH seco (96 mg, 4 mmol) a una suspensión agitada de cloruro trimetilsulfoxonio (567 mg, 4,4 mmol) en DMSO anh. (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 30-45 min y después se añadió en pequeñas porciones olefina pura (1,0, 2 mmol). La suspensión se diluyó con DMSO (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 3-4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se añadió agua. El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó al aire durante una noche, proporcionando 1,15 g de producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 3% en DCM), para proporcionar el compuesto de ciclopropilo puro deseado (0,96 g), en forma de un sólido de color blanquecino: CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

## Intermedio 41



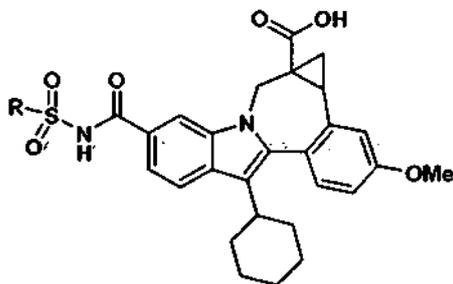
- 15 El éster *tert*-butílico (515 mg, 1 mmol) y TFA (5 ml) en DCM anh. (10 ml) se agitaron a ta hasta que se completó la hidrólisis (8-12 h). Los excesos de TFA y DCM se evaporaron a sequedad, proporcionando el ácido deseado (0,47 g, 100%) en forma de un sólido de color beige claro. CL/EM: Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH<sup>+</sup>), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles

## Intermedio 42



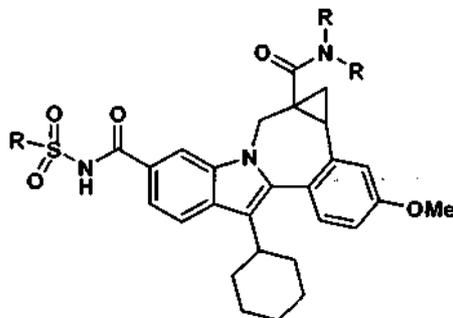
- 20 Procedimiento general. Una mezcla de ácido (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anh. se calentó a 50 °C durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron consecutivamente 1 equiv de sulfamida (R = NR<sub>2</sub>) o sulfonamida (R = alquilo o arilo) y DBU (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después de tratamiento ácido acuoso, el producto en bruto aislado se purificó por HPLC prep., proporcionando el producto.

Intermedio 43



Se hidrolizó el resto éster metílico usando NaOH 1 N en THF-MeOH para proporcionar los ácidos correspondiente.

Intermedio 44

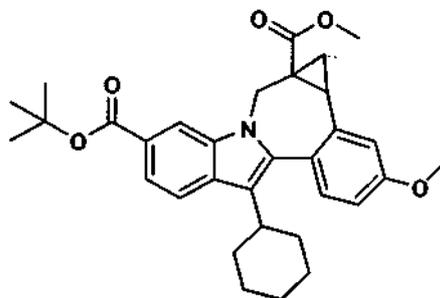


5

Se combinaron derivados de ácidos (1 equiv.) con la amina correspondiente (RRNH, 1,2 equiv.), trietilamina (2-3 equiv.) y TBTU (1,3 equiv.) en DMF anh. y se agitaron a ta durante 1-2 h hasta que se completó el acoplamiento de la amida. Los productos en bruto aislados se purificaron por prep. HPLC para proporcionar las amidas deseadas.

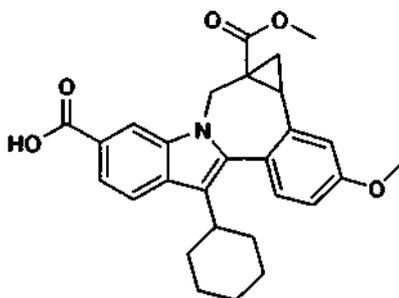
10 Los intermedios 45-49 descritos a continuación se analizaron por el siguiente procedimiento de CL/EM: Condiciones de análisis: Columna: PHENOMENEX-LUNA 3,0 x 50 mm S10; Fase móvil: (A) 10:90 metanol-agua; (B) 90: 10 metanol-agua; Tampón: TFA al 0,1%; Intervalo de gradiente: B al 0-100%; Tiempo de Gradiente: 2 min; Caudal: 4 ml/min; Tiempo de análisis: 3 min; Detección: Detector 1: UV a 220 nm; Detector 2: EM (ENI+/-).

Intermedio 45



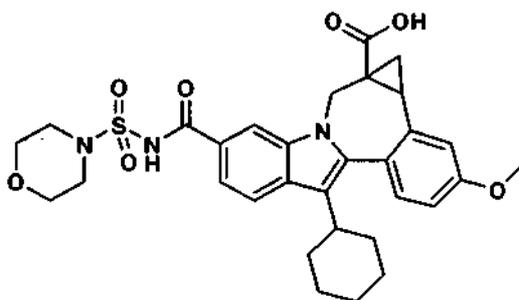
15 *Ácido (+)-8-ciclohexil-1-1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, éster terc-butílico.* CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles

Intermedio 46



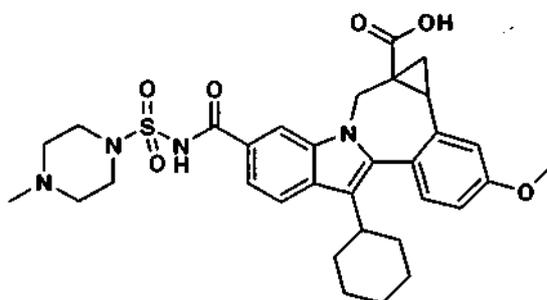
5 **Ácido (+/-)-8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-5-carboxílico.** Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH<sup>+</sup>), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

Intermedio 47



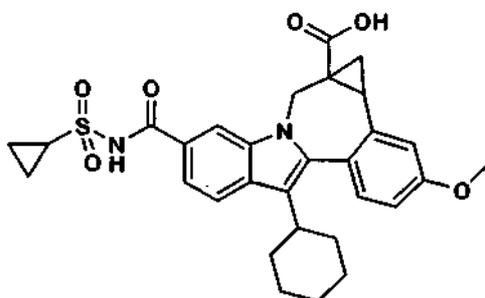
10 **Ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-(morfolinosulfonilcarbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a-carboxílico.** El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,968 min; m/e 460 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

Intermedio 48



15 **Ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonilcarbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[2,1-a][2]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a-carboxílico.** El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal mono TFA, en forma de un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,687 min; m/e 607 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

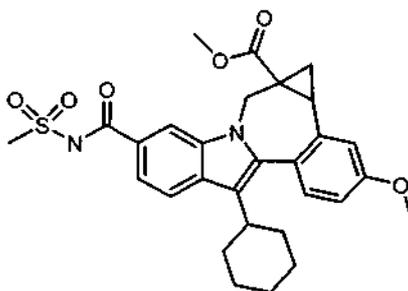
## Intermedio 49



5 **Ácido** (+/-)-8-ciclohexil-5-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a-carboxílico. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles

Los intermedios 50-60 se analizaron por el siguiente procedimiento de CL/EM: % de Inicio de B: 0; % final de de B: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de parada: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5,

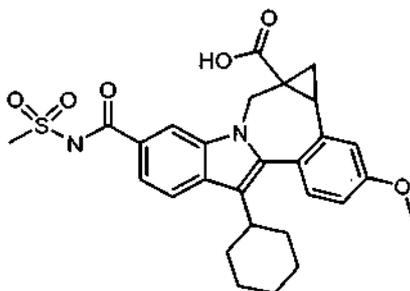
## 10 Intermedio 50



15 Una mezcla del ácido (1,3 g, 2,83 mmol) y CDI (0,64 g, 3,97 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 50 °C durante 0,5 h, se enfrió y se añadió metilsulfonamida (0,4 g, 4,2 mmol) y DBU (0,264 ml, 1,77 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h y se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N frío (2 x) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se retiró el disolvente y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage 40 M), proporcionando el compuesto 1-2 (1,28 g, 85%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Tiempo de retención de CL-EM: 3,51; EM m/z 537 (M+H). Se observó que el compuesto 1-2 existía en forma de rotámeros interconvertibles. El isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,11 - 2,17 (m; 12 H), 2,84 - 2,98 (m, 2 H), 3,43 (d, J = 14,86 Hz, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 5,40 (d, J = 15,11 Hz, 1 H), 6,91 - 6,96 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 2,52 Hz, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,31, 1,51 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,81 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

20

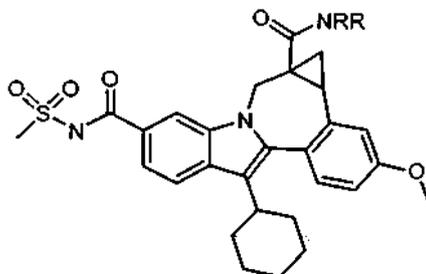
## Intermedio 51



A una solución del éster (1,28 g, 2,4 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (1 N, 12 ml, 12 mmol). Después de que se agitara a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl frío

1 N y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el ácido en forma de un sólido de color beige (1,20 g, 96%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,46; EM m/z 523 (M+H). Se observó que el ácido existía en forma de rotámeros interconvertibles (-1/1) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-D).

Intermedio 52

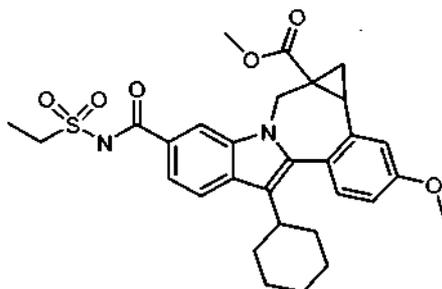


5

Procedimiento general típico para acoplamiento de amina: A una mezcla del ácido (0,060 g, 0,11 mmol) y una amina secundaria/terciaria que contenía sal del ácido bisclorhídrico de diamina (0,034 g, 0,17 mmol) en DMC (1,5 ml) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,096 ml, 0,69 mmol) y HBTU (0,065 g, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se diluyó con MeOH y se retiró el disolvente. El residuo se disolvió en metanol, se filtró y se purificó por HPLC prep., proporcionando una sal TFA de una amida 1 (0,0378 g, 82%) en forma de sal TFA que se caracterizó por CL-EM y RMN  $^1\text{H}$ .

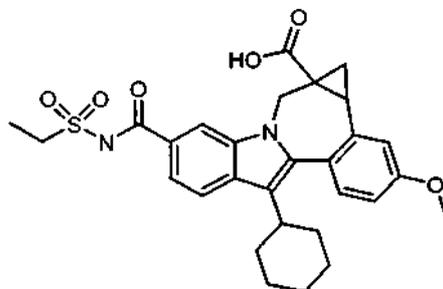
10

Intermedio 53



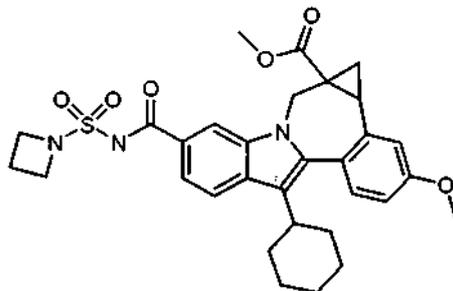
El producto se preparó a partir del ácido (0,47 g, 44%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,54; EM m/z 551 (M+H).

15 Intermedio 54



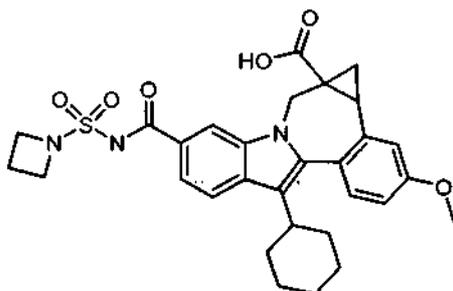
El producto se preparó (0,43 g, 94%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,49; EM m/z 537 (M+H).

## Intermedio 55



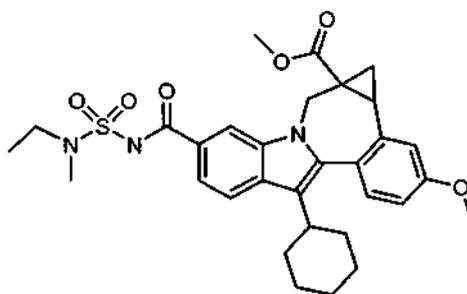
5 El producto se preparó a partir del ácido (0,96 g, 59%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,58; EM m/z 578 (M+H) se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles (3/4). El isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,16 - 1,59 (m, 4 H), 1,72 (dd, J = 9,44, 4,15 Hz, 3 H), 1,88 - 2,12 (m, 4 H), 2,24 - 2,36 (m, 2 H), 2,75 - 2,97 (m, 2 H), 3,44 (d, J = 14,86 Hz, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,09 (d, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 4 H), 5,41 (d, J = 14,86 Hz, 1 H), 6,92 - 6,96 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,31, 1,51 Hz, 1 H), 7,84 - 7,88 (m, 1 H), 8,24 (d, J = 1,51 Hz, 1 H).

## Intermedio 56



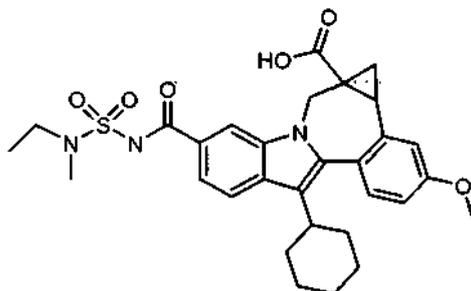
10 El producto se preparó (0,93 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,51; EM m/z 564 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles (~3/4). El isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) ppm 0,34 - 0,42 (m, 1 H), 1,15 - 2,10 (m, 11 H), 2,22 - 2,38 (m, 2 H), 2,65 - 2,78 (m, 1 H), 2,84 - 2,94 (m, J = 3,02 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 4,03 (d, J = 15,11 Hz, 1 H), 4,21 - 4,43 (m, 4 H), 5,34 (d, J = 14,86 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J = 8,56, 2,77 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 2,52 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 8,13 (s, 1 H).

## Intermedio 57



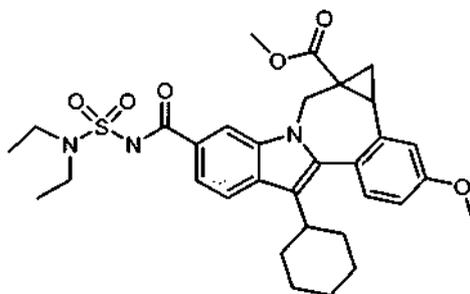
20 El producto se preparó a partir del ácido (0,109 g, 67%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,60; EM m/z 580 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles (~5/4). El isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) ppm 1,16 - 2,09 (m, 14 H), 2,73 - 2,93 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,31 - 3,52 (m, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,05 - 4,10 (m, 1 H), 5,40 (d, J = 15,11 Hz, 1 H), 6,88 - 6,93 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,33 - 7,42 (m, 1 H), 7,82 - 7,86 (m, 1 H), 8,19 (d, J = 1,51 Hz, 1 H).

## Intermedio 58



El producto se preparó (0,108 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,55; EM m/z 566 (M+H).

## Intermedio 59

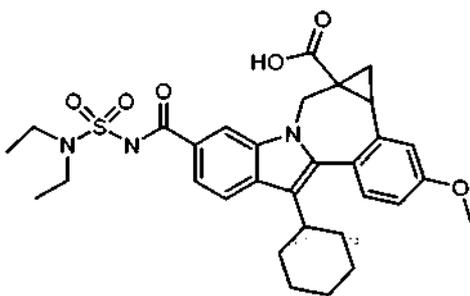


5

El producto se preparó a partir del ácido (0,127 g, 67%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,64; EM m/z 594 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) ppm 1,11 - 2,13 (m, 18 H), 2,64 (dd,  $J = 10,07, 6,80$  Hz, 1 H), 2,84 - 2,96 (m, 1 H), 3,34 - 3,67 (m, 4 H), 3,75 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 5,40 (d,  $J = 15,36$  Hz, 1 H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H), 7,13 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,83 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1 H), 8,20 (d,  $J = 1,26$  Hz, 1 H).

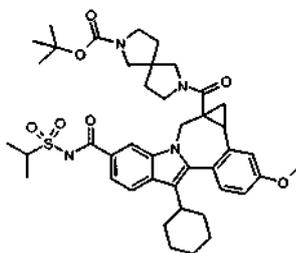
10

## Intermedio 60



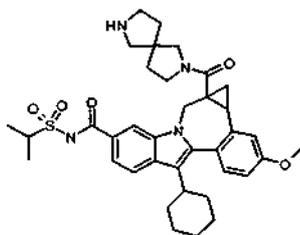
El producto se preparó (0,126 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,57; EM m/z 580 (M+H).

## Ejemplo 1



5 7-((8-Ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo. Se añadió HATU (54 mg, 0,14 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (60 mg, 0,11 mmol) y 2,7-diazaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (74 mg, 0,33 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,09 ml, 0,7 mmol). La reacción se agitó durante 30 min (~80% de conversión por CLEM) y se añadieron 2,7-diazaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (~25 mg) y HATU (~20 mg). La reacción se agitó durante 20 min (completa por CLEM), se diluyó con MeOH (2 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), produciendo 7-((8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (59,5 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 72,0%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros y se presenta en forma de una mezcla ~1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,12 - 3,71 (m, 42H), 3,91 (s, 3H), 3,89 - 4,05 (m, 1H), 5,10 - 5,23 (m, 1H), 6,97 - 7,07 (m, 1H), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,95 (m, 1H). 7,99 - 8,33 (m, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 3,86 min; m/z 759 (MH<sup>+</sup>). Se registraron los datos de LC en un cromatógrafo de líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y disolvente B era H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Se determinaron los datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

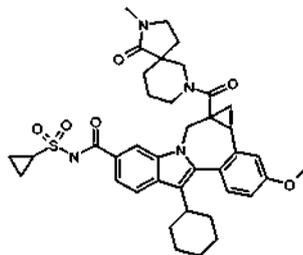
## Ejemplo 2



25 8-Ciclohexil-1a-(2,7-diazaespiro[4,4]non-2-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió 7-((8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (49 mg, 0,065 mmol) en DCE (1 ml) y después se añadió TFA (0,200 ml, 2,60 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h (completa por CLEM). La reacción se concentró con corriente de nitrógeno y se secó a alto vacío a 60 °C durante 5 h para TFA de producir 8-ciclohexil-1a-(2,7-diazaespiro[4,4]non-2-ilcarbonil)-N-(iso-propilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (51,0 mg, 0,066 mmol, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros y se presenta en forma de una mezcla ~1:9 de rotámeros o atropisómeros (se indicó el principal). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,11 - 3,49 (m, 31H), 3,54 - 7,72 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,95 - 4,06 (m, 1H), 5,19 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 2H). Tiempo de retención de CL-EM: 3,17 min; m/z 659 (MH<sup>+</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm, usando un detector SPD-10AV UV-Vis detector a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que disolvente A era MeOH al

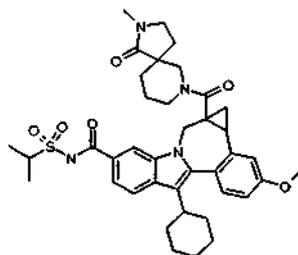
10%/H<sub>2</sub>O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

## Ejemplo 3



5 *8-Ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahydrocyclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.* Se añadió HATU (27 mg, 0,071 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrocyclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (30 mg, 0,055 mmol) y 2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, HCl (18 mg, 0,088 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (0,05 ml, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se diluyó con MeOH (~1 ml) y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), produciendo el primer diastereómero de elusión de ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahydrocyclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (26,2 mg, 0,038 mmol, 68%) en forma de un sólido de color blanquecino y el segundo diastereómero de elusión (11,0 mg, 0,016 mmol, 29%) en forma de un sólido de color blanquecino. Primer diastereómero de elusión: El compuesto se aisló en forma de una mezcla racémica y se presenta en forma de una mezcla ~1:9 de rotámeros o atropisómeros (se indicó el principal). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,85 - 3,34 (m, 30H), 2,79 (s, 3H), 3,67 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,09 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,30 min; m/z 697 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. Segundo diastereómero de elusión: El compuesto se aisló en forma de una mezcla racémica y se presente en forma de una mezcla ~1:2 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,19 - 0,25 (m, 0,33H), 1,02 - 3,44 (m, 31,67H), 3,63 - 3,74 (m, 1,33H), 3,90 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,95 - 4,20 (m, 2H), 5,06 (d, J = 15,0 Hz, 0,67H), 6,96 - 7,04 (m, 1H), 7,11 - 7,21 (m, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 0,67H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 0,33H), 7,82 - 7,91 (m, 1H), 8,03 - 8,19 (m, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,34 min; m/z 697 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico al 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

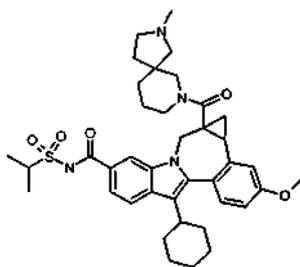
## Ejemplo 4



40 *8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il)carbonil)-1,1a,2,12b-*

5 *tetrahidrociclopropa[d]indolo[2, 1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. Se añadió HATU (30 mg, 0,08 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico (33 mg, 0,060 mmol) y 2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, HCl (18 mg, 0,088 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (0,05 ml, 0,3 mmol). La mezcla de
 10 reacción se agitó durante 1 h, se diluyó con MeOH (~1 ml) y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), produciendo el primer diastereómero racémico de elusión de 8-ciclohexil-*N*-(isopropilsulfonyl)-11-metoxi-1a-((2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (29,0 mg, 0,041 mmol, 69%) en forma de un sólido de color blanquecino y el
 15 segundo diastereómero de elusión de (7,5 mg, 0,011 mmol, 18%) en forma de un sólido de color blanquecino. Primer diastereómero racémico de elusión: El compuesto se aisló en forma de una mezcla racémica y se presentó en forma de una mezcla ~1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,16 - 0,29 (m, 0,2H), 0,84 - 3,44 (m, 30,8H), 2,79 (s, 3H), 3,67 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 2,4H), 3,92 (s, 0,6H), 3,86 - 3,97 (m, 1H), 4,01 - 4,16 (m, 1H), 4,89 - 5,10 (m, 0,2H), 5,20 (d, *J* = 15,4 Hz, 0,8H), 6,95 - 7,02 (m, 0,2H), 7,02 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 0,8H), 7,16 - 7,20 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,8H), 7,69 - 7,77 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 0,8H), 8,24 (s, 0,2H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,36 min; m/z 699 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. Segundo diastereómero racémico de elusión: El compuesto se aisló en forma de una mezcla racémica y se presenta en forma de una mezcla ~1:2 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,16 - 0,24 (m, 0,33H), 1,05 - 3,73 (m, 33,67H), 3,90 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,88 - 4,24 (m, 3H), 4,87 - 4,96 (m, 0,33H), 5,07 (d, *J* = 15,4 Hz, 0,67H), 7,02 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (s a, 0,33H), 7,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 0,67H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,67H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,33H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,67H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,33H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,67H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,33H), 8,07 (s, 0,33H), 8,14 (s, 0,67H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,45 min; m/z 699 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico al 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico al 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.
 35

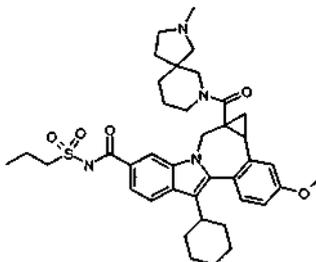
## Ejemplo 5



40 *8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonyl)-11-metoxi-1a-((2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (80 mg, 2,1 mmol) en forma de un sólido (exotérmico y aparición de espuma) a una suspensión de 2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, HCl (160 mg, 0,78 mmol) en THF (3 ml), la reacción se agitó 1 h a ta y después 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se inactivó lentamente con H<sub>2</sub>O (~3 ml) y NaOH 1 M (0,5 ml) y se agitó durante una noche. La emulsión resultante se diluyó con DCM (~20 ml), se filtró a través de celite (enjuagando con DCM) y las fases se separaron. Las fases orgánicas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron, produciendo 2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decano (~70 mg, 0,45 mmol, 60%) en forma de un aceite incoloro transparente, que se usó sin purificación adicional. Se disolvió 2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decano (~70 mg, 0,45 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió la mitad de esta solución (0,5 ml) a ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico (30 mg, 0,054 mmol). Después, la solución de
 45 reacción se trató con TEA (100 µl, 0,72 mmol) y HATU (30 mg, 0,079 mmol) y se agitó durante 1 h (completa por CLEM). La reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con 10 mM NH<sub>4</sub>OAc) en una inyección, produciendo el primer diastereómero racémico de elusión de 8-ciclohexil-*N*-(isopropilsulfonyl)-11-metoxi-1a-((2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (16,5 mg, 0,024 mmol, 44%) en forma de un sólido
 50

de color blanco y el segundo diastereómero racémico de elusión (14,0 mg, 0,020 mmol, 38%) en forma de un sólido de color blanco. Cada compuesto se aisló en forma de una mezcla racémica. Primer diastereómero racémico de elusión: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,23 - 2,24 (m, 24H), 2,57 - 2,66 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,74 - 3,59 (m, 9H), 3,64 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 - 3,97 (m, 1H), 5,11 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,50 min; *m/z* 685 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. Segundo diastereómero racémico de elusión: Se presenta en forma de una mezcla ~1:2 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,74 - 2,24 (m, 24H), 2,45 - 3,25 (m, 9H), 3,50 - 3,77 (m, 1,33H), 3,84 - 3,95 (m, 1,67H), 3,91 (s, 3H), 5,05 - 5,25 (m, 1H), 6,96 - 7,06 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,67H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,33H), 7,71 - 7,83 (m, 2H), 8,13 (s, 0,33H), 8,20 (s, 0,67H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,56 min; *m/z* 685 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

## Ejemplo 6

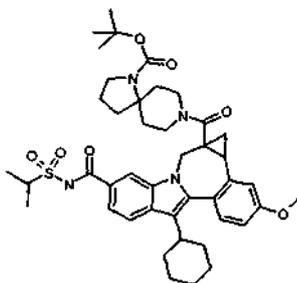


*8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il)carbonil)-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-*

*tetrahidrociclopropan[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.* Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (80 mg, 2,1 mmol) en forma de un sólido (exotérmica y aparición de espuma) a una suspensión de 2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, HCl (160 mg, 0,782 mmol) en THF (3 ml), la reacción se agitó 1 h a ta y después 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se inactivó lentamente con H<sub>2</sub>O (~3 ml) y NaOH 1 M (0,5 ml) y se agitó durante una noche. La emulsión resultante se diluyó con DCM (~20 ml) y se filtró a través de celite (enjuagando con DCM) y las fase se separaron. Las fases orgánicas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron, produciendo 2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decano (~70 mg, 0,45 mmol, 60%) en forma de un aceite incoloro transparente, que se usó sin purificación adicional. Se disolvió 2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decano (~70 mg, 0,45 mmol) en DMF (1 ml) y la mitad de esta solución (0,5 ml) se añadió a ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-5-((propilsulfonil)carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropan[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico (32 mg, 0,058 mmol). Después, la solución de reacción se trató con TEA (100 µl, 0,717 mmol) y HATU (30 mg, 0,079 mmol) y se agitó durante 1 h (completa por CLEM). La reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) en una inyección, produciendo el primer diastereómero de elusión de 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il)carbonil)-*N*-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropan[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (16,3 mg, 0,023 mmol, 40%) en forma de un sólido de color blanco y el segundo diastereómero racémico de elusión (15,8 mg, 0,023 mmol, 40%) en forma de un sólido de color blanco. Cada compuesto se aisló en forma de una mezcla racémica. Primer diastereómero racémico de elusión: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,10 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,20 - 2,23 (m, 21H), 2,57 - 2,65 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,75 - 3,51 (m, 10H), 3,64 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,11 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 7,00 (d a, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H). tiempo de retención de CL-EM: 2,51 min; *m/z* 685 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos

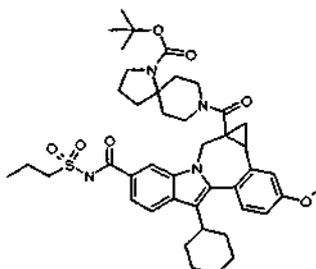
de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización. Segundo diastereómero racémico de elusión: Se presenta en forma de una mezcla 1:2 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,84 - 3,42 (m, 37H), 3,52 - 3,72 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,39 - 4,65 (m, 1H), 5,03 - 5,25 (m, 1H), 6,95 - 7,06 (m, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 1H), 7,70 - 7,84 (m, 2H), 8,13 (s, 0,33H), 8,20 (s, 0,67H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,55 min; m/z 685 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

## Ejemplo 7



8-((8-Ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se añadió HATU (72 mg, 0,19 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (80 mg, 0,145 mmol) y 1,8-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl (64 mg, 0,23 mmol) en DMF (1,2 ml) y TEA (250 µl, 1,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h (completa por CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1,8 ml) y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con 10 mM NH<sub>4</sub>OAc) en dos inyecciones. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para retirar el CH<sub>3</sub>CN. La fase acuosa turbia restante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron, produciendo 8-((8-ciclohexil)-5-((isopropil-sulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta como una mezcla ~1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,12 - 0,22 (m, 0,5H), 0,85 - 0,96 (m, 1,5H), 1,03 - 3,12 (m, 37H), 3,35 - 3,59 (m, 2,5H), 3,65 (d, *J* = 15,0 Hz, 0,5H), 3,91 (s, 1,5H), 3,92 (s, 1,5H), 4,00 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,09 - 4,48 (m, 2H), 5,08 (d, *J* = 15,0 Hz, 0,5H), 6,98 - 7,06 (m, 1H), 7,18 (s a, 0,5H), 7,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 0,5H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,5H), 7,57 - 7,68 (m, 0,5H), 7,87 - 7,97 (m, 1,5H), 8,06 - 8,20 (m, 0,5H). Tiempo de retención de CL-EM: 3,05 min; m/z 771 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/95% H<sub>2</sub>O,/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

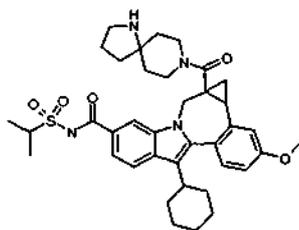
## Ejemplo 8



40

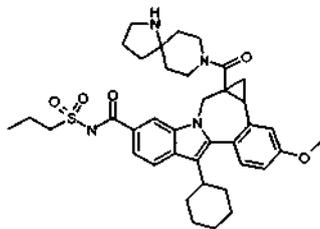
8-((8-ciclohexil-11-metoxi-5-((propilsulfonil)carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo [2,1a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)-1,8-diazaespiro(4,5)decano-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se suspendieron ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-5-((propilsulfonil)carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (80 mg, 0,145 mmol) y 1,8-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl (64,3 mg, 0,232 mmol) en DMF (1,2 ml) y TEA (250  $\mu$ l, 1,794 mmol). Se añadió HATU (71,8 mg, 0,189 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (completa por CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1,8 ml) y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con 10 mM NH<sub>4</sub>OAc) en dos inyecciones. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para retirar el CH<sub>3</sub>CN. La fase acuosa turbia restante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) se filtraron y se concentraron, produciendo 8-((8-ciclohexil-11-metoxi-5-((propilsulfonil)carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)-1,8-diaza-espiro[4,5]decano-1-carboxilato de *tert*-butilo (88 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta forma de una mezcla ~1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 0,14 - 0,24 (m, 0,5H), 0,87 - 3,15 (m, 24,5H), 1,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,35 - 3,70 (m, 6H), 3,91 (s, 1,5H), 3,92 (s, 1,5H), 4,11 - 4,65 (m, 2H), 4,88 - 4,94 (m, 0,5H), 5,08 (d, *J* = 15,0 Hz, 0,5H), 6,99 - 7,07 (m, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 0,5H), 7,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 0,5H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H), 7,57 - 7,68 (m, 1H), 7,87 - 7,96 (m, 1,5H), 8,05 - 8,19 (m, 0,5H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,99 min; *m/z* 771 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

25 Ejemplo 9



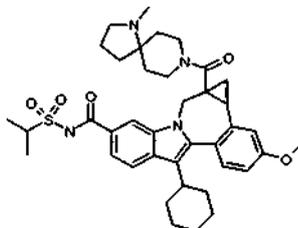
8-Ciclohexil-1a-(1,8-diazaespiro(4,5)dec-8-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxo-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió 8-((8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxilato de *tert*-butilo (83 mg, 0,107 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y después se añadió TFA (1 ml, 13 mmol) (la solución se volvió de color amarillo brillante). La reacción se agitó durante 2 h (completa por CLEM), se concentró, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con tampón de NH<sub>4</sub>OAc) en dos inyecciones, produciendo 8-ciclohexil-la-(1,8-diazaespiro [4,5]dec-8-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclo-propa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (48,3 mg, 0,072 mmol, rendimiento del 66%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló as una mezcla de enantiómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCh)  $\delta$  ppm 0,63 - 2,41 (m, 31H), 2,53 - 3,33 (m, 5H), 3,51 - 3,66 (m, 1H), 3,77 - 3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,01 - 4,15 (m, 1H), 4,09 - 4,48 (m, 2H), 6,83 - 6,96 (m, 2H), 6,96 - 7,06 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,88 (m, 1H), 7,99 (s, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,42 min; *m/z* 671 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

## Ejemplo 10



8-Ciclohexil-1a-(1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió 8-((8-ciclohexil-11-metoxi-5-((propilsulfonil)carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[2]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxilato de *tert*-butilo (76 mg, 0,098 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y después se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) (la solución se volvió de color amarillo brillante). La reacción se agitó durante 2 h (completa por CLEM), se concentró, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con tampón NH<sub>4</sub>OAc) en dos inyecciones, produciendo 8-ciclohexil-1a-(1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (53,9 mg, 0,080 mmol, rendimiento del 81%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,24 - 0,35 (m, 0,15H), 0,61 - 3,63 (m, XXH), 3,86 (s, 3H), 3,98 - 4,57 (m, 3H), 6,83 - 6,96 (m, 2H), 6,96 - 7,08 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,18 - 8,97 (m, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,42 min; m/z 671 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

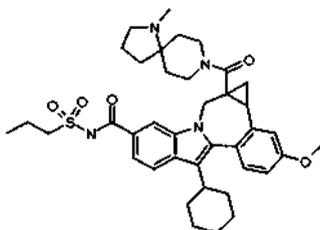
## Ejemplo 11



8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((1-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadió formaldehído (37% en agua, 50 ml, 0,62 mmol) a una solución en agitación de 8-ciclohexil-1a-(1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (19,3 mg, 0,029 mmol) en DCM (0,5 ml) y ácido acético (0,1 ml). Después, la solución se trató con cianoborohidruro sódico (15 mg, 0,24 mmol) (apareció espuma) y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en MeOH, (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con 10 mM NH<sub>4</sub>OAc), produciendo 8-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((1-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (11,5 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 58%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta en forma de una mezcla ~1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,27 - 0,34 (m, 0,5H), 0,94 - 1,04 (m, 0,5H), 1,19-3,17 (m, 33H), 3,53 - 3,85 (m, 2,5H), 3,90 (s, 1,5H), 3,92 (s, 1,5H), 3,90 - 4,00 (m, 1H), 4,12 - 4,20 (m, 0,5H), 4,33 - 4,57 (m, 1H), 4,87 - 4,96 (m, 0,5H), 5,08 - 5,18 (m, 0,5H), 6,95 - 7,04 (m, 1H), 7,18 (d, J = 2,6 Hz, 0,5H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 0,5H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,72 - 7,85 (m, 2H), 8,19 (s, 0,5H), 8,28 (s, 0,5H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,31 min; m/z 685 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el

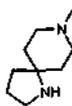
disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

## Ejemplo 12



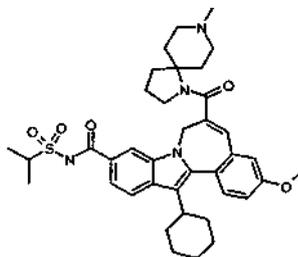
- 5 **8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((1-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)carbonil)-N-(propilsulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió formaldehído (37% en agua, 100 ml, 1,23 mmol) a una solución en agitación de 8-ciclohexil-1a-(1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (24,5 mg, 0,036 mmol) en DCM (0,5 ml) y ácido acético (0,1 ml). Después, la solución se trató con cianoborohidruro sódico (15 mg, 0,24 mmol)
- 10 (apareció espuma) y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), produciendo 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((1-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)carbonil)-N-(propilsulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (18,8 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 75%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros. Tiempo de retención de CL-EM: 3,12 min; m/z 687 (MH<sup>+</sup>). El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta en forma de una mezcla 4:6 de atropisómeros o rotámeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,23 - 0,36 (m, 0,4H), 0,91 - 1,00 (m, 0,6H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,17 - 3,06 (m, 29H), 3,28 - 3,86 (m, 4H), 3,89 (s, 1,8H), 3,91 (s, 1,2H), 4,66 - 5,20 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,4H), 6,97 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,6H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,77 - 7,84 (m, 2H), 8,15 (s a, 0,6H), 8,26 (s a, 0,4H). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C 18 3,0 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era 10% MeOH/H<sub>2</sub>O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B H<sub>2</sub>O al 10%/90% MeOH/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.
- 25

## Intermedio 60



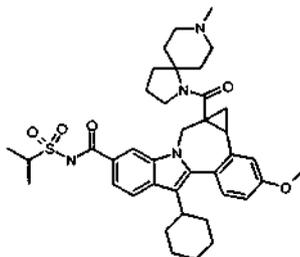
- 30 **8-Metil-1,8-diazaespiro[4,5]decano.** Se disolvió 1,8-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl (150 mg, 0,542 mmol) en MeOH (2,5 ml), se neutralizó con NaOH ac. 1 M (0,50 ml) y se trató con formalina (1,3 ml) y después cianoborohidruro sódico (51 mg, 0,81 mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h, se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCE (1 ml) y después se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 3 h y se concentró a sequedad al vacío, produciendo -metil-1,8-diazaespiro[4,5]decano en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.
- 35

## Ejemplo 13



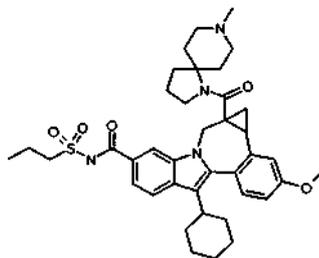
5 *13-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-6-((8-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-1-il)carbonyl)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida*. Se añadió HATU (30 mg, 0,079 mmol) a una solución en agitación de ácido 13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (34 mg, 0,063 mmol) y 8-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decano (24 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (100 µl, 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (completa por CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), produciendo 13-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-6-((8-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-1-il)carbonyl)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida (19,7 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 46%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,10 - 2,20 (m, 22H), 2,76 (s, 3H), 2,67 - 3,49 (m, 9H), 3,91 (s, 3H), 3,86 - 4,00 (m, 1H), 4,27 - 4,45 (m, 1H), 5,07 - 5,20 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (s a, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,64 min; m/z 671 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

## Ejemplo 14



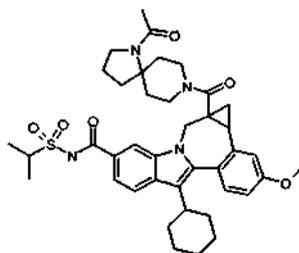
25 *8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((8-metil-18-diazaespiro[4,5]dec-1-il)carbonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboximida*. Se disolvieron ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (31 mg, 0,056 mmol) y 8-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decano (19 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (100 µl, 0,72 mmol) y se agitó. Se añadió HATU (30 mg, 0,079 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (completa por CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), produciendo 8-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((8-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-1-il)carbonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (16,4 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 42%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,77 - 2,23 (m, 27H), 2,63 - 3,11 (m, 5H), 2,77 (s, 3H), 3,60 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,42 - 3,67 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 - 4,00 (m, 1H), 5,17 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s a, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,51 min; m/z 685 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AVUV-Vis a una longitud de onda de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

## Ejemplo 15



8-Ciclohexil-11-metoxo-1a-((8-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-1-il)carbonyl)-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadió HATU (30 mg, 0,079 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-5-((propilsulfonil)carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (30 mg, 0,054 mmol) y 8-metil-1,8-diazaespiro[4,5]decano (17 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (100  $\mu$ l, 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (completa por CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), produciendo 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((8-metil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-1-il)carbonyl)-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (16,7 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 45%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presente en forma de una mezcla de atropisómeros o rotámeros. RMN <sup>1</sup>H parcial (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2,77 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,96 - 7,04 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,66 - 7,85 (m, 2H), 8,04 - 8,23 (m, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,53 min; m/z 685 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

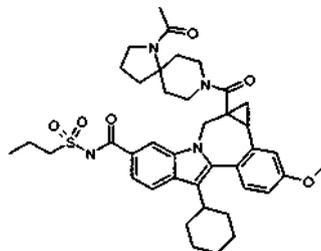
## Ejemplo 16



1a-((1-Acetil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)carbonyl)-8-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvieron 8-ciclohexil-1a-(1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-ilcarbonyl)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (15,2 mg, 0,023 mmol) y ácido acético (11 mg, 0,18 mmol) en DMF (0,4 ml) y TEA (75  $\mu$ l, 0,538 mmol) y se agitaron. Se añadió HATU (19 mg, 0,050 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h (completa por CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), produciendo 1a-((1-acetil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)carbonyl)-8-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (15,0 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 93%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presente en forma de una mezcla ~1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 0,19 - 0,26 (m, 0,5H), 1,01 - 1,11 (m, 0,5H), 1,19 - 2,22 (m, 27H), 2,48 - 2,67 (m, 2H), 2,76 - 3,23 (m, 2H), 3,44 - 3,78 (m, 4H), 3,90 (s, 1,5H), 3,92 (s, 1,5H), 3,91 - 4,04 (m, 1,5H), 4,08 - 4,21 (m, 1,5H), 4,78 - 4,88 (m, 0,5H), 5,08 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 6,96 - 7,04 (m, 1H), 7,18 (d, J = 2,6 Hz, 0,5H), 7,20 (d, J = 2,2 Hz, 0,5H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 7,59 - 7,73 (m, 0,5H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 7,78 - 7,88 (m, 0,5H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 7,99 (s, 0,5H), 8,15 (s a, 0,5H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,41 min; m/z 713 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al

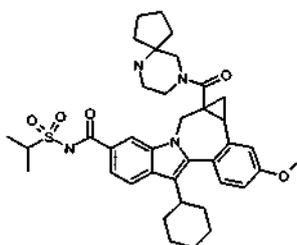
5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

## Ejemplo 17



- 5 *1a-((1-Acetil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)carbonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.* Se disolvieron 8-ciclohexil-1a-(1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (16,3 mg, 0,024 mmol) y ácido acético (9 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,4 ml) y TEA (75 µl, 0,54 mmol) y se agitaron. Se añadió HATU (19 mg, 0,050 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (completa por CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), produciendo 1a-((1-acetil-1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)carbonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (17 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 98%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló as una mezcla de enantiómeros y se presenta en forma de una mezcla ~1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,20 - 0,28 (m, 0,5H), 1,02 - 1,14 (m, 3,5H), 1,19 - 2,29 (m, 24H), 2,48 - 2,67 (m, 2H), 2,75 - 3,25 (m, 3H), 3,35 - 3,75 (m, 4H), 3,90 (s, 1,5H), 3,91 (s, 1,5H), 4,08 - 4,29 (m, 1,5H), 4,35 - 4,59 (m, 0,5H), 4,78 - 4,88 (m, 0,5H), 5,07 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 6,95 - 7,03 (m, 1H), 7,17 (d, J = 2,2 Hz, 0,5H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 0,5H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,63 - 7,76 (m, 0,5H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 7,77 - 7,87 (m, 0,5H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 8,02 (s, 0,5H), 8,18 (s a, 0,5H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,39 min; m/z 713 (MH<sup>-</sup>).
- 10
- 15
- 20 Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/95% Hz./acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se
- 25

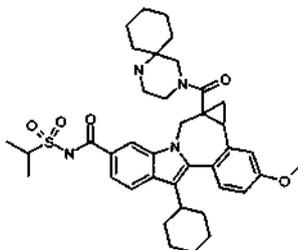
## Ejemplo 18



- 30 *8-Ciclohexil-1a-(6,9-diazaespiro[4,5]undec-9-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.* Se añadió HATU (42 mg, 0,110 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-5-((5-isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (50 mg, 0,091 mmol) y 6,9-diazaespiro[4,5]decano, 2HCl (42 mg, 0,19 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (150 µl, 1,076 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (completa por CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) en una sola inyección, produciendo 8-ciclohexil-1a-(6,9-diazaespiro[4,5]undec-9-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (31,2 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 51%) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de CL-EM: 2,31 min; m/z 671 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una
- 35
- 40 longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de

4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

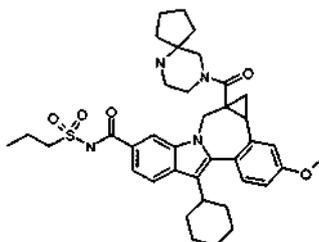
## Ejemplo 19



5

8-Ciclohexil-1a-(1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadió HATU (42 mg, 0,110 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoi)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (50 mg, 0,091 mmol) y 1,4-diazaespiro[5,5]undecano, HCl (42 mg, 0,20 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (150 µl, 1,076 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (completa por CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) en una sola inyección, produciendo 8-ciclohexil-1a-(1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (48,2 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 77%) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de CL-EM: 2,39 min; m/z 685 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

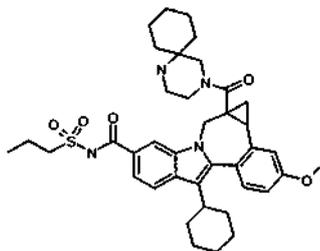
## Ejemplo 20



8-Ciclohexil-1a-(6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadió HATU (42 mg, 0,110 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-5-((propilsulfonil)carbamoi)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (50 mg, 0,091 mmol) y 6,9-diazaespiro[4,5]decano, 2HCl (42 mg, 0,20 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (150 µl, 1,076 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (completa por CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) en una sola inyección, produciendo 8-ciclohexil-1a-(6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a, 2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (48,1 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de CL-EM: 2,33 min; m/z 671 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C 18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

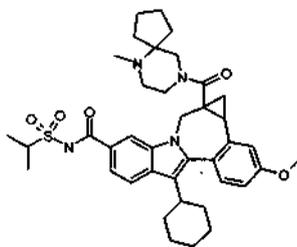
40

## Ejemplo 21



5 *8-Ciclohexil-1a-(1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. Se añadió HATU (42 mg, 0,110 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-5-((propilsulfonil)carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico (50 mg, 0,091 mmol) y 1,4-diazaespiro[5,5]undecano, HCl (42 mg, 0,19 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (150  $\mu$ l, 1,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h (completa por CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con 10 mM NH<sub>4</sub>OAc) en una sola inyección, produciendo 8-ciclohexil-1a-(1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-ilcarbonil)-11-metoxi-*N*-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (46,8 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 75%) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de CL-EM: 2,38 min; m/z 685 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

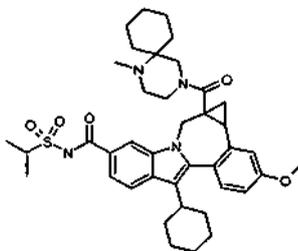
## 20 Ejemplo 22



25 *1a-(6-Metil-6,9-diazaespiro[4,5]undec-9-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. Se añadió cianoborohidruro sódico (15 mg, 0,24 mmol) a una solución en agitación de 8-ciclohexil-1a-(6,9-diazaespiro[4,5]undec-4-ilcarbonil)-*N*-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (20 mg, 0,030 mmol) y formaldehído (100  $\mu$ l, 1,23 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y ácido acético (0,1 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10  $\mu$ M) en una sola inyección, produciendo *1a*-(6-metil-6,9-diazaespiro[4,5]undec-9-ilcarbonil)-*N*-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (16,8 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 82%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta en forma de una mezcla 1:3 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0,14 - 0,25 (m, 0,25H), 0,42 - 3,09 (m, 33,75H), 3,31 - 3,55 (m, 1H), 3,59 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,65 - 4,10 (m, 3H), 4,54 - 4,67 (m, 0,25H), 5,12 (d, *J* = 15,0 Hz, 0,75H), 6,87 - 6,92 (m, 0,25H), 6,94 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 0,75H), 7,00 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,25H), 7,08 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,75H), 7,20 - 7,29 (m, 1H), 7,56 (d a, *J* = 8,8 Hz, 0,25H), 7,66 (d a, *J* = 8,4 Hz, 0,75H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,25H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,75H), 7,97 (s a, 0,25H), 8,01 (s a, 0,75H). Tiempo de retención de CLEM: 2,41 min; m/z 685 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetato amónico al

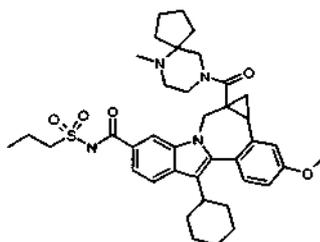
95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

## Ejemplo 23



- 5 **8-Ciclohexil-1a-(1-metil-1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió cianoborohidruro sódico (15 mg, 0,24 mmol) a una solución en agitación de 8-ciclohexil-1a-(1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (17 mg, 0,025 mmol) y formaldehído (100  $\mu$ l, 1,23 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y ácido acético (0,1 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10  $\mu\text{M}$ ) en una sola inyección, produciendo 8-ciclohexil-1a-(1-metil-1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (16,0 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 92%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla racémica y se presenta en forma de una mezcla ~1:5 de rotámeros o atropisómeros. Picos del isómero principal indicados: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,92 - 3,77 (m, 38H), 3,66 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,08 - 4,66 (m, 1H), 5,14 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 7,03 (dd,  $J = 8,4, 2,6$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,14 (s, 1H). Tiempo de retención de CLEM: 2,45 min;  $m/z$  699 (MH $^-$ ). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H $_2$ O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H $_2$ O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

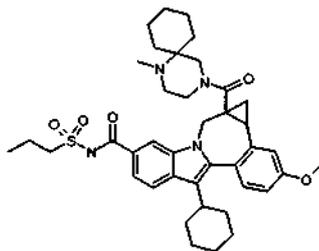
## Ejemplo 24



- 30 **8-Ciclohexil-1a-(6-metil-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió cianoborohidruro sódico (15 mg, 0,24 mmol) a una solución en agitación de 8-ciclohexil-1a-(6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (17 mg, 0,025 mmol) y formaldehído (100  $\mu$ l, 1,23 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y ácido acético (0,1 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10  $\mu\text{M}$ ) en una sola inyección, produciendo 8-ciclohexil-1a-(6-metil-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (13,8 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 80%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla racémica y se presenta en forma de una mezcla ~1:2 de rotámeros o atropisómeros. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,10 - 3,08 (m, 34H), 4,31 - 4,13 (m, 5H), 3,86 (s, 3H), 4,41 - 4,61 (m, 0,33H), 5,04 - 5,16 (m, 0,67H), 6,87 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 0,33H), 6,93 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 0,67H), 7,00 (dd,  $J = 2,2$  Hz, 0,33H), 7,07 (dd,  $J = 2,6$  Hz, 0,67H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 7,54 - 7,62 (m,

0,33H), 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 0,67H), 7,75 - 7,83 (m, 0,33H), 7,84 (d,  $J = 8,4$  Hz, 0,67H), 7,97 (s a, 0,33H), 8,01 (s a, 0,67H). Tiempo de retención de CLEM: 2,39 min;  $m/z$  665 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

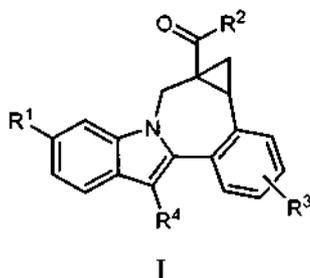
10 Ejemplo 25



8-Ciclohexil-1a-(1-metil-1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadió cianoborohidruro sódico (15 mg, 0,24 mmol) a una solución en agitación de 8-ciclohexil-1a-(1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (15 mg, 0,022 mmol) y formaldehído (100  $\mu$ l, 1,23 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y ácido acético (0,1 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10  $\mu$ M) en una sola inyección, produciendo 8-ciclohexil-1a-(1-metil-1,4-diazaespiro[5,5]undec-4-ilcarbonil)-11-metoxi-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (10,6 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 69%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla racémica y se presenta en forma de una mezcla ~1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  0,21 - 0,28 (m, 0,2H), 1,10 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,98 - 3,75 (m, 31,8H), 3,66 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H), 3,90 (s, 2,4H), 3,92 (s, 0,6H), 4,01 - 5,03 (m, 2,2H), 5,15 (d,  $J = 15,0$  Hz, 0,8H), 6,95 - 7,02 (m, 0,2H), 7,02 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 0,8H), 7,19 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 1H), 7,81 - 7,86 (m, 1H), 8,15 (s, 0,8H), 8,20 (s, 0,2H). Tiempo de retención de CLEM: 2,42 min;  $m/z$  699 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

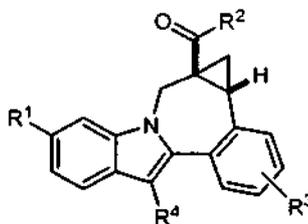
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

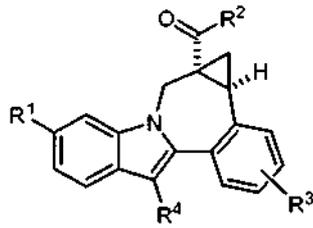


en la que:

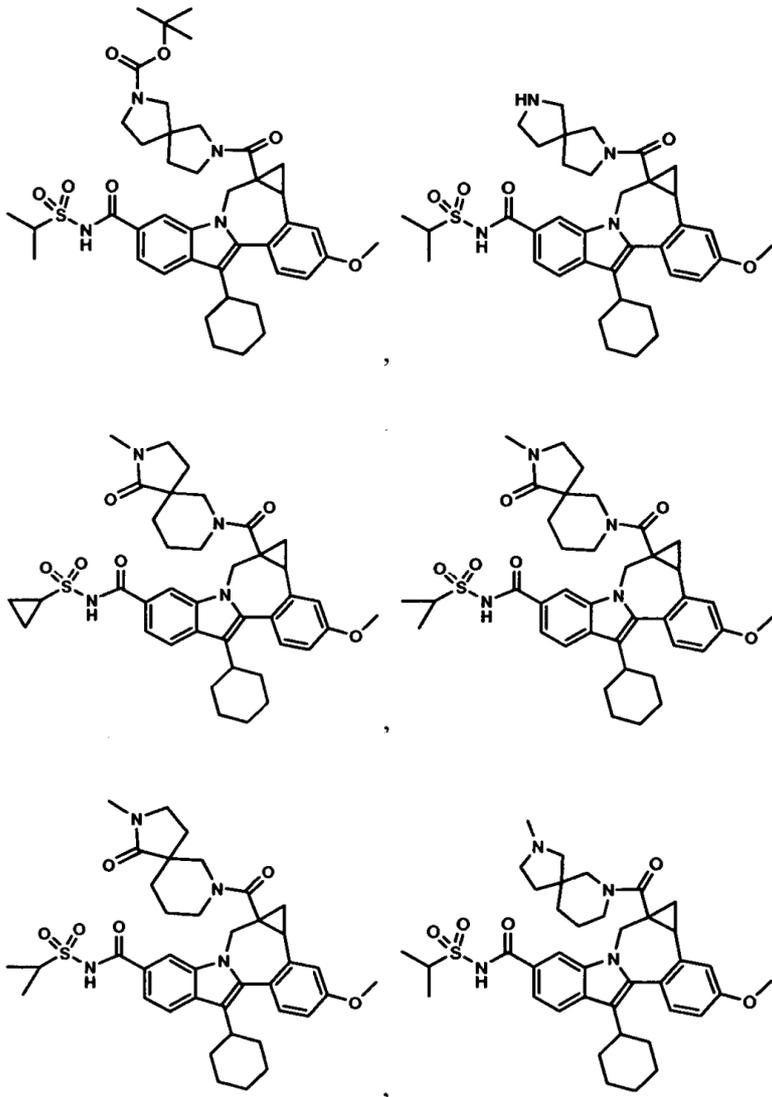
- 5  $R^1$  es  $\text{CO}_2R^5$  o  $\text{CONR}^6R^7$ ;  
 $R^2$  es una diamina -5,5-, -5,6-, -5,7-, -6,6-, -6,7- o -7,7- espirocíclica unida al carbonilo a través de un nitrógeno y sustituida con 0-3 sustituyentes  $R^8$ ;  
 $R^3$  es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxi, benciloxi o alcoxi;  $R^4$  es cicloalquilo;  $R^5$  es hidrógeno o alquilo;  
 10  $R^6$  es hidrógeno, alquilo, alquil $\text{SO}_2$ , cicloalquil $\text{SO}_2$ , haloalquil $\text{SO}_2$ ,  $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$  o  $(R^{11})\text{SO}_2$ ;  
 $R^7$  es hidrógeno o alquilo;  
 $R^8$  es oxo, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, (cicloalquil)carbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo,  $(R^{12})$ carbonilo, bencilo o benciloxycarbonilo;  
 $R^9$  es hidrógeno o alquilo;  
 15  $R^{10}$  es hidrógeno o alquilo;  
 $R^{11}$  es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino; y  
 $R^{12}$  es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que  $R^1$  es  $\text{CONR}^6R^7$ ;  $R^6$  es alquil $\text{SO}_2$ , cicloalquil $\text{SO}_2$ , haloalquil $\text{SO}_2$ ,  $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$  o  $(R^{11})\text{SO}_2$ ; y  $R^7$  es hidrógeno.
3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que  $R^3$  es hidrógeno.
4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que  $R^3$  es metoxi.
- 25 5. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que  $R^4$  es ciclohexilo.
6. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que  $R^6$  es  $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$  o  $(R^{11})\text{SO}_2$ .
7. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la siguiente estereoquímica.

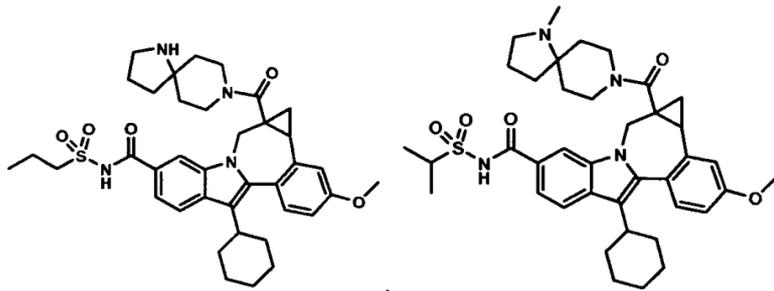
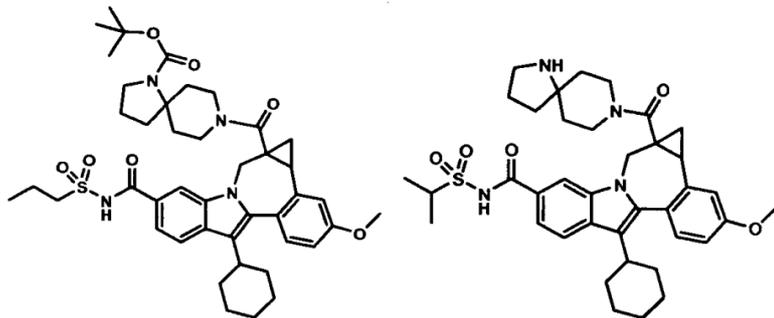
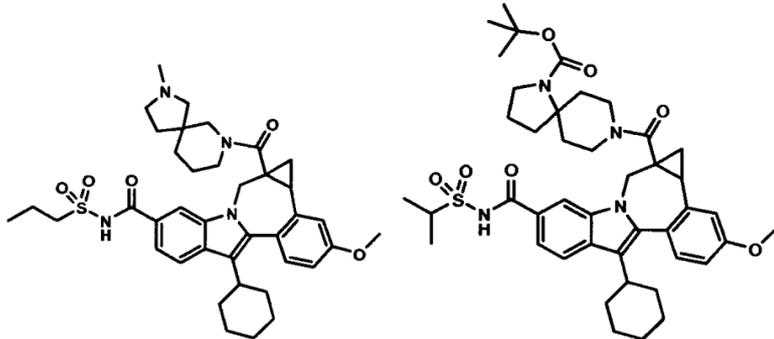
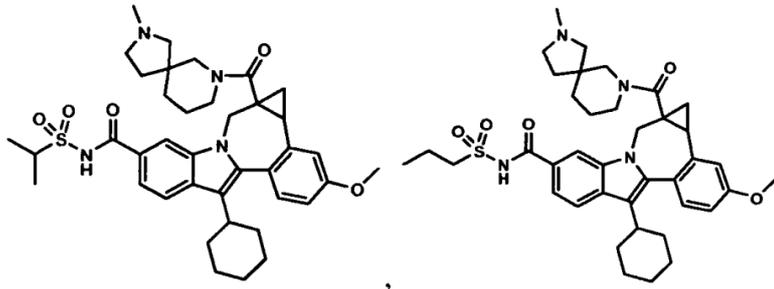


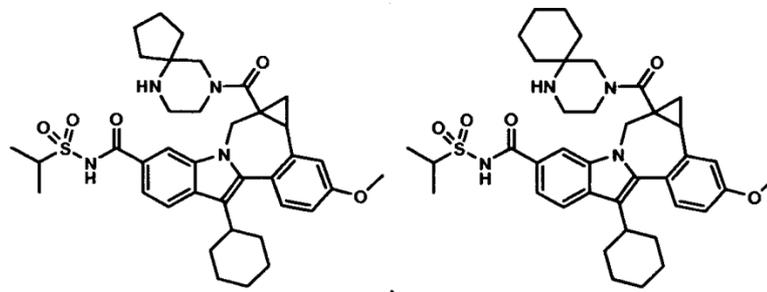
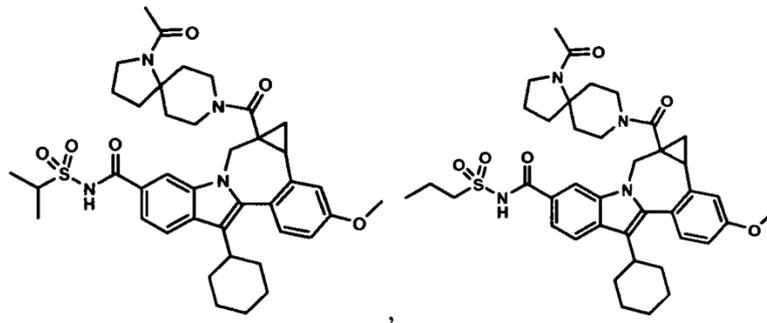
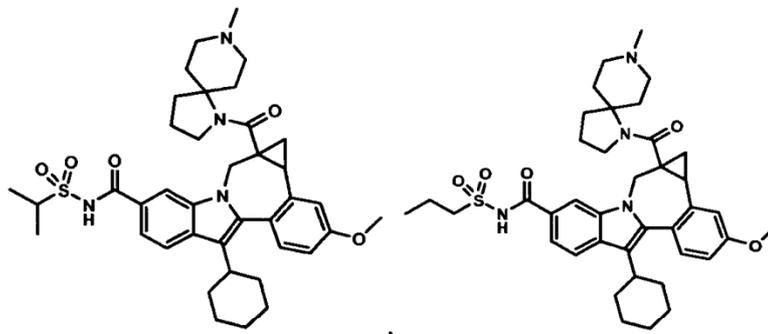
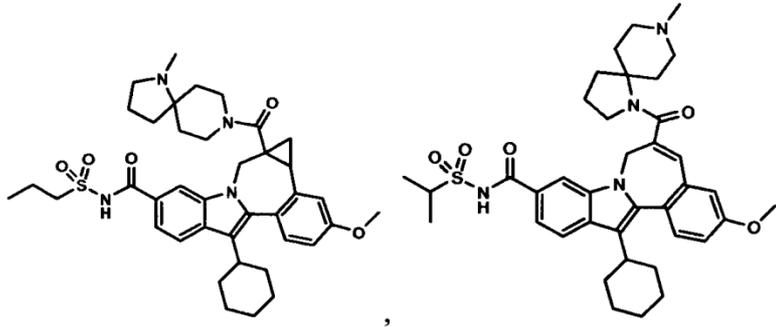
8. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la siguiente estereoquímica.

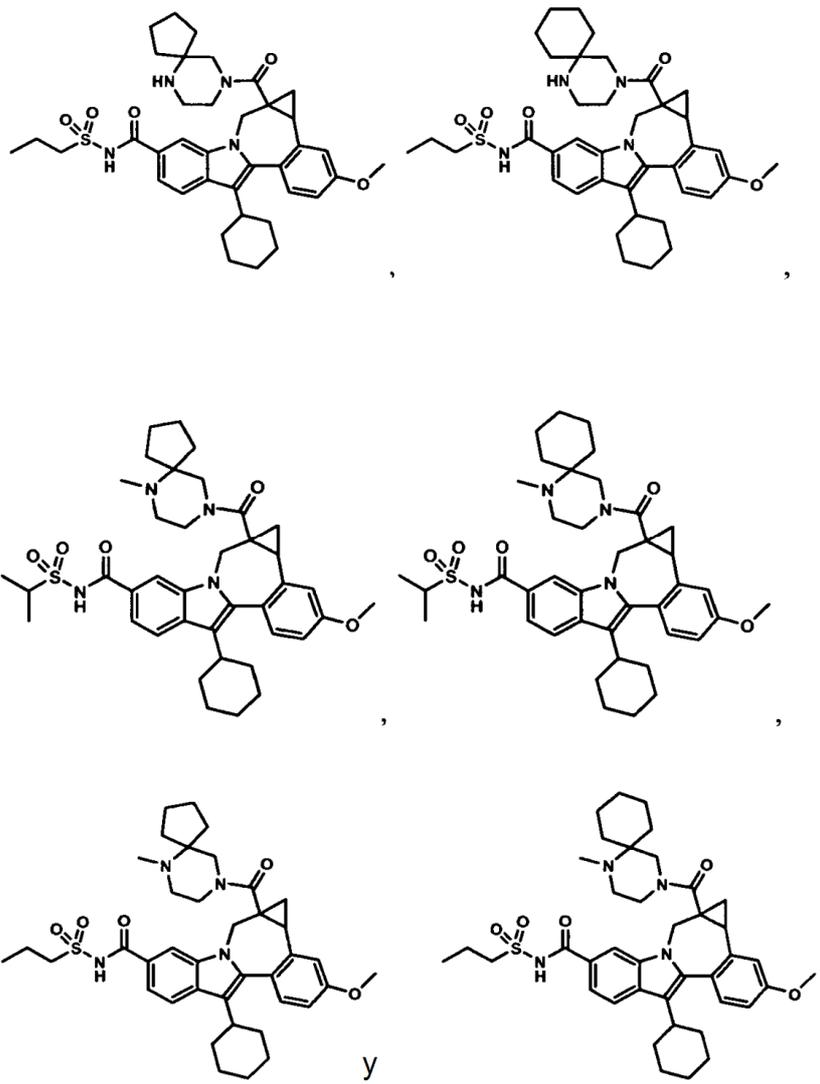


9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en









o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 11. La composición de la reivindicación 10, que comprende además al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para el VHC, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa de VHC, inhibidores de serina proteasa de VHC, inhibidores de polimerasa de VHC, inhibidores de helicasa de VHC, inhibidores de proteína NS4B de VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores del ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC, inhibidores de la proteína NS5A de VHC, inhibidores de la proteína NS5B de VHC e inhibidores del replicón de VHC.
- 10

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de la infección por hepatitis C.

- 15 13. El compuesto de la reivindicación 12, que comprende además administrar al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para el VHC, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa de VHC, inhibidores de serina proteasa de VHC, inhibidores de polimerasa de VHC, inhibidores de helicasa de VHC, inhibidores de proteína NS4B de VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores del ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC, inhibidores de la proteína NS5A de VHC, inhibidores de la proteína NS5B de VHC e inhibidores del replicón de VHC.